**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml della soluzione contiene 100 unità insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

*L'insulina detemir è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levemir è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina detemir, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.

Levemir può essere usato da solo come insulina basale o in combinazione con un'insulina in bolo. Può essere usato anche in associazione con medicinali antidiabetici orali o come terapia aggiuntiva al trattamento con liraglutide.

In associazione con medicinali antidiabetici orali e in aggiunta a liraglutide, si raccomanda di usare Levemir una volta al giorno, inizialmente a una dose di 10 unità o 0,1-0,2 unità/kg. Il dosaggio di Levemir deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti.Si raccomandano le seguenti due linee guida di aggiustamento della dose:

**Linea guida di aggiustamento della dose per adulti con diabete tipo 1 e 2**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | + 8 unità |
| 9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | + 6 unità |
| 8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl) | + 4 unità |
| 7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | + 2 unità |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | + 2 unità |
| 4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | - 2 unità |
| < 3,1 mmol/l (<56 mg/dl) | - 4 unità |

*Autocontrollo della glicemia

**Linea guida semplificata di auto aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 2**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl) | +3 unità |
| 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| < 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) | -3 unità |

*Autocontrollo della glicemia

Quando Levemir viene utilizzato in un regime insulinico basale/bolo, deve essere somministrato una o due volte al giorno in base alle necessità dei pazienti. Il dosaggio di Levemir deve essere aggiustato sulla base delle necessità individuali.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Durante un aggiustamento della dose, al fine di migliorare il controllo del livello di glucosio, i pazienti devono essere messi a conoscenza dei segni di ipoglicemia.

Popolazioni particolari

*Pazienti più anziani (≥ 65 anni)*
Levemir può essere utilizzato nei pazienti più anziani. Nei pazienti più anziani, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

*Insufficienza renale ed epatica*
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state dimostrate in studi di durata fino a 12 mesi in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini e adolescenti occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Levemir non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti (vedere paragrafo 4.4).

Eventuali trattamenti antidiabetici concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e/o tempi di somministrazione di medicinali antidiabetici orali o di altri medicinali insulinici ad azione breve/rapida).

Metodo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale. Levemir è da somministrare esclusivamente per via sottocutanea. Levemir non deve essere somministrato per via

endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Anche la somministrazione intramuscolare deve essere evitata. Levemir non va usato nei microinfusori.

Levemir è somministrato  per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. La durata d'azione varierà a seconda della dose, del sito d'iniezione, del flusso sanguigno, della temperatura e del livello di attività fisica. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

*Somministrazione con un sistema di somministrazione per l'insulina*
Levemir Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi Novo Nordisk per la somministrazione di insulina e gli aghi NovoFine o NovoTwist.

Alla confezione di Levemir Penfill è accluso un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre a ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, Levemir non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Quando i pazienti vengono trasferiti da un differente tipo di insulina i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli accusati durante il

trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana o analogo dell'insulina umana) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti trasferiti a Levemir da un altro tipo di insulina possono aver bisogno di una modifica del dosaggio rispetto a quello adottato con i medicinali insulinici da loro precedentemente usati. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso delle prime settimane o mesi.

Reazioni nel sito di reazione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni intorno al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamenti, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area può aiutare a ridurre o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Levemir.

Ipoalbuminemia

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Associazione di Levemir con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Levemir in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:
Medicinali ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:
Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, ma qualsiasi potenziale beneficio deve essere valutato rispetto ad un possibile aumento del rischio di un esito negativo della gravidanza.

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto, donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) sono state trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambi in combinazione con NovoRapid. Obiettivo primario di questo studio era di valutare l'effetto di Levemir sulla regolazione della glicemia in donne in gravidanza affette da diabete (vedere paragrafo 5.1).

La percentuale totale di eventi avversi materni è stata simile per i gruppi trattati con Levemir e insulina NPH; tuttavia, è stata osservata per Levemir una frequenza numericamente più alta di eventi avversi seri nelle madri (61 (40%) vs 49 (31%)) e nei neonati (36 (24%) vs 32 (20%)) rispetto a insulina NPH. Il numero di bambini nati vivi da donne entrate in gravidanza dopo la randomizzazione è stato di 50 (83%) per Levemir e 55 (89%) per NPH. La frequenza delle malformazioni congenite è stata di 4 (5%) per Levemir e di 11 (7%) per NPH di cui 3 (4%) malformazioni gravi per Levemir e 3 (2%) per NPH.

Dati post-marketing provenienti da ulteriori 250 esiti di donne in gravidanza in trattamento con Levemir evidenziano nessun effetto indesiderato dell'insulina detemir sulla gravidanza e nessuna malformazione o tossicità feto/neonatale dell'insulina detemir.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'insulina detemir venga escreta nel latte umano. Nessun effetto metabolico dell'insulina detemir ingerita è previsto su neonati/bambini allattati al seno poiché l'insulina detemir, come un peptide, è digerita in aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti che usano Levemir sono per lo più dovute all'effetto farmacologico dell'insulina. Si stima che la percentuale complessiva dei pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco sia intorno al 12%.

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento, vedere paragrafo c sotto riportato.

Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia maggiore, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si verifica nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano più frequentemente durante il trattamento con Levemir che con medicinali a base di insulina umana. Tali reazioni comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito intorno al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni intorno al sito di iniezione sono minori e di natura transitoria, infatti, normalmente scompaiono nell'arco di pochi giorni o poche settimane proseguendo il trattamento.
All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione e edema; queste reazioni sono di solito di natura transitoria.
Una rapida riduzione della glicemia può essere associata a neuropatia acuta dolorosa, che di norma ha carattere transitorio. L'intensificarsi della terapia insulinica con una brusca riduzione della glicemia può essere associata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento graduale del controllo della glicemia diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza MedDRA e alla Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| | |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non comune – Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni* |
| | Molto raro - Reazioni anafilattiche* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune - Ipoglicemia* |
| Patologie del sistema nervoso | Rara - Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa) |
| Patologie dell'occhio | Non comune - Alterazione della rifrazione |
| | Non comune - Retinopatia diabetica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune - Lipodistrofia* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune – Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | Non comune - Edema |

* vedere paragrafo c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee*
Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee sono non comuni

quando Levemir è usato in regime insulinico basale/bolo. Ad ogni modo, 3 studi clinici hanno mostrato una frequenza comune (è stato osservato il 2,2% di reazioni allergiche e potenziali reazioni allergiche) quando usato in associazione con medicinali antidiabetici orali.

*Reazioni anafilattiche*
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (includendo rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

*Ipoglicemia*
L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

d. Popolazione pediatrica

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

e. Altre popolazioni particolari

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

f. Segnalazione della sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine

di prevenire una ricaduta.

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Levemir è un analogo solubile dell'insulina ad azione lunga con una durata prolungata dell'effetto, usata come insulina basale.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Il profilo del tempo di azione di Levemir è statisticamente e significativamente meno variabile e pertanto più prevedibile di quello dell'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo in Tabella 1.

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di Levemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Levemir CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva ** Velocità infusione glucosio valore p <0,001 per tutte le comparazioni con Levemir

L'azione prolungata di Levemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

**Figura 1. Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi nell'intervallo tra 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra le 3-4 ore e fino a 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

Studi in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale in associazione con medicinali antidiabetici orali (OAD) hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) ottenuto con Levemir è paragonabile a quello con NPH e a quello con insulina glargine ed è associato ad un minore aumento di peso, vedere la Tabella 2 riportata sotto. Nello studio di confronto con insulina glargine, in cui era possibile somministrare Levemir una o due volte al giorno mentre l'insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno, il 55% dei pazienti in terapia con Levemir ha completato le 52 settimane di trattamento seguendo il regime di doppia somministrazione giornaliera.

**Tabella 2. Variazione del peso corporeo in seguito alla terapia insulinica**

| Durata dello studio | Levemir una volta al giorno | Levemir due volte al giorno | Insulina NPH | Insulina glargine |
|---|---|---|---|---|
| 20 settimane | +0,7 kg | | +1,6 kg | |
| 26 settimane | | +1,2 kg | +2,8 kg | |
| 52 settimane | +2,3 kg | +3,7 kg | | +4,0 kg |

In studi che hanno valutato l'uso di medicinali antidiabetici orali in associazione con Levemir si è osservato un rischio inferiore del 61-65% di ipoglicemie notturne minori rispetto a quello con NPH.

E' stato condotto uno studio clinico randomizzato in aperto in pazienti con diabete tipo 2 che non avevano raggiunto il target con medicinali antidiabetici orali. Lo studio è iniziato con un periodo di 12 settimane di run-in con liraglutide+metformina, in cui il 61% dei pazienti hanno raggiunto un $HbA_{1c}$ <7%. Il 39% dei pazienti che non hanno raggiunto il target sono stati randomizzati per avere l'aggiunta di Levemir una volta al giorno o continuare con liraglutide+metformina per 52 settimane. L'aggiunta di Levemir ha fornito un'ulteriore riduzione di $HbA_{1c}$ da 7,6% a 7,1% dopo 52 settimane. Non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori. Un episodio ipoglicemico maggiore è definito come un episodio in cui il soggetto non è in grado di eseguire un trattamento da sè e in cui è necessario somministrare glucagone o glucosio per via endovenosa. Vedere tabella 3.

**Tabella 3. Dati clinici - Levemir in aggiunta a liraglutide+metformina**

| | Settimana dello studio | Randomizzati Levemir + liraglutide + metformina N = 160 | Randomizzati Liraglutide + metformina N = 149 | Valore di P |
|---|---|---|---|---|
| Variazione media di $HbA_{1c}$ dal baseline (%) | 0-26 settimane | -0,51 | +0,02 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | -0,50 | 0,01 | <0,0001 |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target $HbA_{1c}$ <7% (%) | 0-26 settimane | 43,1 | 16,8 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | 51,9 | 21,5 | <0,0001 |
| Variazione di peso corporeo | 0-26 | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |

| dal basale (kg) | settimane | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0-52 settimane | - 0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episodi ipoglicemici minori (per paziente in un anno) | 0-26 settimane | 0,286 | 0,029 | 0,0037 |
| | 0-52 settimane | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basale/bolo, la glicemia a digiuno è migliorata nei pazienti in terapia con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è stata comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e non è associato ad un aumento di peso.

Nelle sperimentazioni cliniche in cui si utilizzava una terapia insulinica basale/bolo, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 mmol/l e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Con l'uso di Levemir è stato osservato sviluppo di anticorpi. Tuttavia, sembra che questo non abbia alcun impatto sul controllo glicemico.

Gravidanza

Levemir è stato studiato uno studio clinico randomizzato controllato in aperto in donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambe in combinazione con NovoRapid (vedere paragrafo 4.6). Levemir non è risultato inferiore rispetto all'insulina NPH per valori di $HbA_{1c}$ misurata alla 36° settimana gestazionale (SG), e la riduzione durante la gravidanza di $HbA_{1c}$ media è risultata simile, vedere tabella 4.

**Tabella 4. Controllo glicemico materno**

| | Levemir | NPH | Differenza/ Odds Ratio/ Rate Ratio 95% CI |
|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ media (%) alla 36° settimana | 6,27 | 6,33 | Differenza: -0.06 [-0.21; 0.08] |
| FPG medio alla 36° settimana (mmol/l) | 4,76 | 5,41 | Differenza: -0,65 [-1,19; -0,12] |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c}$ ≤6% sia alla 24° che alla 36° settimana (%) | 41% | 32% | Odds Ratio: 1,36 [0,78; 2,37] |
| Numero totale di episodi di ipoglicemie maggiori durante la gravidanza (per paziente all'anno) | 1,1 | 1,2 | Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75] |

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state studiate in due studi clinici randomizzati controllati fino a 12 mesi di durata in adolescenti e bambini (n=694 in totale); uno degli studi includeva un totale di 82 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni. Entrambi gli studi hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile con insulina NPH quando somministrato in terapia

basale/bolo, usando un margine di non-inferiorità di 0,4%. Inoltre è stato osservato un minore incremento ponderale (valore SD, peso corporeo corretto per sesso ed età) con Levemir rispetto ad insulina NPH.

Lo studio che includeva bambini oltre i 2 anni è stato esteso per ulteriori 12 mesi (dati per un totale di 24 mesi di trattamento) per valutare la formazione di anticorpi dopo il trattamento a lungo termine con Levemir. Dopo un aumento di anticorpi anti insulina durante il primo anno, gli anticorpi insulinici sono diminuiti dopo il secondo anno raggiungendo un livello leggermente più alto rispetto a quello pre-studio. I risultati indicano che lo sviluppo di anticorpi non hanno avuto alcun effetto negativo sul controllo glicemico e sul dosaggio di Levemir.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2 - 3 dosi.
La variazione intra-individuale dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale. La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60%.

Distribuzione

Un volume di distribuzione apparente di Levemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.
I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri medicinali con legame proteico.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità

Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e Levemir quando è stata somministrata una singola dose di Levemir 0,5 U/kg e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazioni speciali

*Persone più anziane (≥ 65 anni)*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche di Levemir relative a soggetti più anziani rispetto a soggetti giovani.

*Insufficienza renale e epatica*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di Levemir tra soggetti con insufficienza renale o epatica e soggetti sani. Dato che la farmacocinetica di Levemir non

è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

*Sesso*
Non è stata rilevata nessuna differenza clinicamente rilevante tra i due sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Levemir.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di Levemir in bambini (6 - 12 anni) e adolescenti (13 - 17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle proprietà farmacocinetiche.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la sua degradazione, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

Prima dell’apertura: 30 mesi.

Durante l’uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l’uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30 °C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazionedel medicinale vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poli-isoprene) in una scatola.

Dimensioni della confezione: 1, 5 e 10 cartucce. E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e Levemir Penfill non devono essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 8. NUMERI DELL’ AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/001
EU/1/04/278/002
EU/1/04/278/003

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 1 Giugno 2004
Data dell’ultimo rinnovo: 16 Aprile 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml della soluzione contiene 100 unità di insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

* L'insulina detemir è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levemir è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina detemir, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.

Levemir può essere usato da solo come insulina basale o in combinazione con un'insulina in bolo. Può essere usato anche in associazione con medicinali antidiabetici orali o come terapia aggiuntiva al trattamento con liraglutide.

In associazione con medicinali antidiabetici orali e in aggiunta a liraglutide, si raccomanda di usare Levemir una volta al giorno, inizialmente a una dose di 10 unità o 0,1-0,2 unità/kg. Il dosaggio di Levemir deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti.

Si raccomandano le seguenti due linee guida di aggiustamento della dose.

**Linea guida di aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 1 e 2:**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | + 8 unità |
| 9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | + 6 unità |
| 8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl) | + 4 unità |
| 7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | + 2 unità |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | + 2 unità |
| 4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | - 2 unità |

| <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) | - 4 unità |
|---|---|

*Autocontrollo della glicemia

**Linea guida semplificata di auto aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 2**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl) | +3 unità |
| 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| < 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) | -3 unità |

*Autocontrollo della glicemia

Quando Levemir viene utilizzato in un regime insulinico basale/bolo, deve essere somministrato una o due volte al giorno in base alle necessità dei pazienti. Il dosaggio di Levemir deve essere aggiustato sulla base delle necessità individuali.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Durante un aggiustamento della dose al fine di migliorare il controllo del livello di glucosio, i pazienti devono essere messi a conoscenza dei segni di ipoglicemia.

Popolazioni particolari

*Pazienti più anziani (≥ 65 anni)*
Levemir può essere utilizzato nei pazienti più anziani. Nei pazienti più anziani, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

*Insufficienza renale ed epatica*
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state dimostrate in studi di durata fino a 12 mesi in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini e adolescenti occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Levemir non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata può essere necessario un aggiustamento del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti (vedere paragrafo 4.4).

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e/o tempi di somministrazione di medicinali antidiabetici orali o di altri medicinali insulinici ad azione breve/rapida).

Metodo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale. Levemir è da somministrare esclusivamente per via sottocutanea. Levemir non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Anche la somministrazione intramuscolare deve essere evitata. Levemir non va usato nei microinfusori.

Levemir è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. La durata d'azione varierà a seconda della dose, del sito d'iniezione, del flusso sanguigno, della temperatura e del livello di attività fisica. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

*Somministrazione con FlexPen*
Levemir FlexPen è una penna preriempita progettata per essere usata con gli aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm. FlexPen rilascia 1-60 unità con incrementi di 1 unità.

La confezione di Levemir FlexPen è provvista di un codice colore e contiene un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre a ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia Levemir non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di

insulina.

Quando i pazienti vengono trasferiti da un differente tipo di insulina i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli accusati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana o analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti trasferiti a Levemir da un altro tipo di insulina possono aver bisogno di una modifica del dosaggio rispetto a quello adottato con i medicinali insulinici da loro precedentemente usati. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso delle prime settimane o mesi.

Reazioni nel sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni intorno al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area può aiutare a ridurre o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell’arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l’interruzione del trattamento con Levemir.

Ipoalbuminemia

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Associazione di Levemir con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l’uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Levemir in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:
Medicinali ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:
Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, ma qualsiasi potenziale beneficio deve essere valutato rispetto ad un possibile aumento del rischio di un esito negativo della gravidanza .

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa. Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto, donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) sono state trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambi in combinazione con NovoRapid. Obiettivo primario di questo studio era di valutare l'effetto di Levemir sulla regolazione della glicemia in donne in gravidanza affette da diabete (vedere paragrafo 5.1).

La percentuale totale di eventi avversi materni è stata simile per i gruppi trattati con Levemir e insulina NPH; tuttavia, è stata osservata per Levemir una frequenza numericamente più alta di eventi avversi seri nelle madri (61 (40%) vs 49 (31%)) e nei neonati (36 (24%) vs 32 (20%) rispetto a insulina NPH. Il numero di bambini nati vivi da donne entrate in gravidanza dopo la randomizzazione è stato di 50 (83%) per Levemir e 55 (89%) per NPH. La frequenza delle malformazioni congenite è stata di 4 (5%) per Levemir e di 11 (7%) per NPH di cui 3 (4%) malformazioni gravi per Levemir e 3 (2%) per NPH.

Dati post-marketing provenienti da ulteriori 250 esiti di donne in gravidanza in trattamento con Levemir evidenziano nessun effetto indesiderato dell'insulina detemir sulla gravidanza e nessuna malformazione o tossicità feto/neonatale dell'insulina detemir.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'insulina detemir venga escreta nel latte umano. Nessun effetto metabolico dell'insulina detemir ingerita è previsto su neonati/bambini allattati al seno poiché l'insulina detemir, come un peptide, è digerita in aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti che usano Levemir sono per lo più dovute all'effetto farmacologico dell'insulina. Si stima che la percentuale complessiva dei pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco sia intorno al 12%.

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento, vedere paragrafo c sotto riportato.
Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia maggiore, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si verifica nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano più frequentemente durante il trattamento con Levemir che con medicinali a base di insulina umana. Tali reazioni comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito intorno al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni intorno al sito di iniezione sono minori e di natura transitoria, infatti, normalmente scompaiono nell'arco di pochi giorni o poche settimane proseguendo il trattamento.

All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione e edema; queste reazioni sono di solito di natura transitoria.
Una rapida riduzione della glicemia può essere associata a neuropatia acuta dolorosa, che di norma ha carattere transitorio. L'intensificarsi della terapia insulinica con una brusca riduzione della glicemia può essere associata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento graduale del controllo della glicemia diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza MedDRA e alla Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| | |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non comune – Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni* |
| | Molto raro - Reazioni anafilattiche* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune - Ipoglicemia* |
| Patologie del sistema nervoso | Rara - Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa) |
| Patologie dell'occhio | Non comune - Alterazione della rifrazione |
| | Non comune - Retinopatia diabetica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune - Lipodistrofia* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune – Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | Non comune - Edema |

* vedere paragrafo c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee*
Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee sono non comuni quando Levemir è usato in regime insulinico basale/bolo. Ad ogni modo, 3 studi clinici hanno mostrato una frequenza comune (è stato osservato il 2,2% di reazioni allergiche e potenziali reazioni allergiche) quando usato in associazione con medicinali antidiabetici orali.

*Reazioni anafilattiche*
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (includendo rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

*Ipoglicemia*
L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

d. Popolazione pediatrica

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

e. Altre popolazioni particolari

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

f. Segnalazione della sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una

persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE05.

Meccanismo d’azione ed effetti farmacodinamici

Levemir è un analogo solubile dell'insulina ad azione lunga con una durata prolungata dell’effetto, usata come insulina basale.

L’effetto ipoglicemizzante di Levemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell’insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Il profilo del tempo di azione di Levemir è statisticamente e significativamente meno variabile e pertanto più prevedibile di quello dell'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo in Tabella 1.

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di Levemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Levemir CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva **Velocità infusione glucosio Valore p <0,001 per tutte le comparazioni con Levemir

L'azione prolungata di Levemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

**Figura 1. Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi nell'intervallo tra 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra le 3-4 ore e fino a 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

Studi in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale in associazione con medicinali antidiabetici orali (OAD) hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) ottenuto con Levemir è paragonabile a quello con NPH e a quello con insulina glargine ed è associato ad un minore aumento di peso,vedere la Tabella 2 riportata sotto. Nello studio di confronto con insulina glargine, in cui era possibile somministrare Levemir una o due volte al giorno mentre l'insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno, il 55% dei pazienti in terapia con Levemir ha completato le 52 settimane di trattamento seguendo il regime di doppia somministrazione giornaliera.

**Tabella 2. Variazione del peso corporeo in seguito alla terapia insulinica**

| Durata dello studio | Levemir una volta al giorno | Levemir due volte al giorno | Insulina NPH | Insulina glargine |
|---|---|---|---|---|
| 20 settimane | +0,7 kg | | +1,6 kg | |
| 26 settimane | | +1,2 kg | +2,8 kg | |
| 52 settimane | +2,3 kg | +3,7 kg | | +4,0 kg |

In studi che hanno valutato l'uso di medicinali antidiabetici orali in associazione con Levemir si è osservato un rischio inferiore del 61-65% di ipoglicemie notturne minori rispetto a quello con NPH.

E' stato condotto uno studio clinico randomizzato in aperto in pazienti con diabete tipo 2 che non avevano raggiunto il target con medicinali antidiabetici orali. Lo studio è iniziato con un periodo di 12 settimane di run-in con liraglutide+metformina, in cui il 61% dei pazienti hanno raggiunto un $HbA_{1c}$ <7%. Il 39% dei pazienti che non hanno raggiunto il target sono stati randomizzati per avere l'aggiunta di Levemir una volta al giorno o continuare con liraglutide+metformina per 52 settimane. L'aggiunta di Levemir ha fornito un'ulteriore riduzione di $HbA_{1c}$ da 7,6% a 7,1% dopo 52 settimane. Non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori. Un episodio ipoglicemico maggiore è definito come un episodio in cui il soggetto non è in grado di eseguire un trattamento da sè e in cui è

necessario somministrare glucagone o glucosio per via endovenosa. Vedere tabella 3.

**Tabella 3. Dati clinici - Levemir in aggiunta a liraglutide+metformina**

| | Settimana dello studio | Randomizzati Levemir + liraglutide + metformina N = 160 | Randomizzati Liraglutide + metformina N = 149 | Valore di P |
|---|---|---|---|---|
| Variazione media di $HbA_{1c}$ dal baseline (%) | 0-26 settimane | -0,51 | +0,02 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | -0,50 | 0,01 | <0,0001 |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target $HbA_{1c}$ <7% (%) | 0-26 settimane | 43,1 | 16,8 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | 51,9 | 21,5 | <0,0001 |
| Variazione di peso corporeo dal basale (kg) | 0-26 settimane | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |
| | 0-52 settimane | - 0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episodi ipoglicemici minori (per paziente in un anno) | 0-26 settimane | 0,286 | 0,029 | 0,0037 |
| | 0-52 settimane | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basale/bolo, la glicemia a digiuno è migliorata nei pazienti in terapia con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è stata comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e non è associato ad un aumento di peso.

Nelle sperimentazioni cliniche in cui si utilizzava una terapia basale/bolo, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 mmol/l e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Con l'uso di Levemir è stato osservato sviluppo di anticorpi. Tuttavia, sembra che questo non abbia alcun impatto sul controllo glicemico.

Gravidanza

Levemir è stato studiato uno studio clinico randomizzato controllato in aperto in donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambe in combinazione con NovoRapid (vedere paragrafo 4.6). Levemir non è risultato inferiore rispetto all'insulina NPH per valori di $HbA_{1c}$ misurata alla 36° settimana gestazionale (SG), e la riduzione durante la gravidanza di $HbA_{1c}$ media è risultata simile, vedere tabella 4.

**Tabella 4. Controllo glicemico materno**

| | Levemir | NPH | Differenza/ Odds ratio/ Rate Ratio 95% CI |
|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ media (%) alla 36° settimana | 6,27 | 6,33 | Differenza: -0.06 [-0.21; 0.08] |
| FPG medio alla 36° settimana (mmol/l) | 4,76 | 5,41 | Differenza: -0,65 [-1,19; -0,12] |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c}$ ≤6% sia alla 24° che alla 36° settimana (%) | 41% | 32% | Indice di probabilità: 1,36 [0,78; 2,37] |
| Numero totale di episodi di ipoglicemie maggiori durante la gravidanza (per paziente all'anno) | 1,1 | 1,2 | Quota percentuale: 0,82 [0,39; 1,75] |

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state studiate in due studi clinici randomizzati controllati fino a 12 mesi di durata in adolescenti e bambini (n=694 in totale); uno degli studi includeva un totale di 82 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni. Entrambi gli studi hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile con insulina NPH quando somministrato in terapia basale/bolo, usando un margine di non-inferiorità di 0,4%. Inoltre è stato osservato un minore incremento ponderale (valore SD, peso corporeo corretto per sesso ed età) con Levemir rispetto ad insulina NPH.

Lo studio che includeva bambini oltre i 2 anni è stato esteso per ulteriori 12 mesi (dati per un totale di 24 mesi di trattamento) per valutare la formazione di anticorpi dopo il trattamento a lungo termine con Levemir. Dopo un aumento di anticorpi anti insulina durante il primo anno, gli anticorpi insulinici sono diminuiti dopo il secondo anno raggiungendo un livello leggermente più alto rispetto a quello pre-studio. I risultati indicano che lo sviluppo di anticorpi non hanno avuto alcun effetto negativo sul controllo glicemico e sul dosaggio di Levemir.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.
La variazione intra-individuale dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.
La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60%.

Distribuzione

Un volume di distribuzione apparente di Levemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.
I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri medicinali con legame proteico.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità

Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e Levemir quando è stata somministrata una singola dose di Levemir 0,5 U/kg e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazioni speciali

*Persone più anziane (≥ 65* anni)
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche di Levemir relative a soggetti anziani rispetto a soggetti giovani.

*Insufficienza renale ed epatica*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di Levemir tra soggetti con insufficienza renale o epatica e soggetti sani. Dato che la farmacocinetica di Levemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

*Sesso*
Non vi sono differenze clinicamente rilevanti tra i due sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Levemir.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di Levemir in bambini (6 - 12 anni) e adolescenti (13 - 17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle proprietà farmacocinetiche.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la degradazione dell'insulina detemir, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti. Levemir non deve essere miscelato a liquidi infusionali.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane.

## 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazionedel medicinale vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo 1), con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna usa e getta, preriempita, multidose, di polipropilene in una scatola.

Dimensioni della confezione: 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e 10 (senza aghi) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e Levemir FlexPen non devono essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

# 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

# 8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/004
EU/1/04/278/005
EU/1/04/278/006
EU/1/04/278/010
EU/1/04/278/011

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 1 Giugno 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 16 Aprile 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml della soluzione contiene 100 unità di insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

* L'insulina detemir è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet

La soluzione è limpida, incolore, acquosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levemir è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina detemir, è espressa in unità, mentre la potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.

Levemir può essere usato da solo come insulina basale o in combinazione con un'insulina in bolo. Può essere usato anche in associazione con medicinali antidiabetici orali o come terapia aggiuntiva al trattamento con liraglutide.

In associazione con medicinali antidiabetici orali e in aggiunta a liraglutide, si raccomanda di usare Levemir una volta al giorno, inizialmente a una dose di 10 unità o 0,1-0,2 unità/kg. Il dosaggio di Levemir deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti.

Si raccomandano le seguenti due linee guida di aggiustamento della dose.

**Linea guida di aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 1 e 2:**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | + 8 unità |
| 9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | + 6 unità |
| 8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl) | + 4 unità |
| 7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | + 2 unità |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | + 2 unità |
| 4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | - 2 unità |

| <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) | - 4 unità |
|---|---|

*Autocontrollo della glicemia

**Linea guida semplificata di auto aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 2**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl) | +3 unità |
| 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| < 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) | -3 unità |

*Autocontrollo della glicemia

Quando Levemir viene utilizzato in un regime insulinico basale/bolo, deve essere somministrato una o due volte al giorno in base alle necessità dei pazienti. Il dosaggio di Levemir deve essere aggiustato sulla base delle necessità individuali.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Durante un aggiustamento della dose al finedi migliorare il controllo del livello di glucosio, i pazienti devono essere messi a conoscenza dei segni di ipoglicemia.

Popolazioni particolari

*Pazienti più anziani (≥ 65 anni)*
Levemir può essere utilizzato in pazienti più anziani. Nei pazienti più anziani,occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

*Insufficienza renale ed epatica*
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state dimostrate in studi di durata fino a 12 mesi in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini e adolescenti occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Levemir non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti (vedere paragrafo 4.4).

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e/o tempi di somministrazione di medicinali antidiabetici orali o di altri medicinali insulinici ad azione breve/rapida).

Metodo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale. Levemir è da

somministrare esclusivamente per via sottocutanea. Levemir non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Anche la somministrazione intramuscolare deve essere evitata. Levemir non va usato nei microinfusori.

Levemir è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. La durata d'azione varierà a seconda della dose, del sito d'iniezione, del flusso sanguigno, della temperatura e del livello di attività fisica. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

*Somministrazione con InnoLet*
Levemir InnoLet è una penna preriempita progettata per essere usata con gli aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm. InnoLet rilascia 1-50 unità con incrementi di 1 unità.

Alla confezione di Levemir InnoLet è accluso un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivio o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre a ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia Levemir non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato unaggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Quando i pazienti vengono trasferiti da un differente tipo di insulina i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli accusati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana, o analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti trasferiti a Levemir da altri tipi di insuline possono necessitare di una modifica del dosaggio rispetto a quello adottato con i medicinali insulinici da loro precedentemente usati. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso delle prime settimane o mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni intorno al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area può aiutare a ridurre o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Levemir.

Ipoalbuminemia

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Associazione di Levemir con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Levemir in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:
Medicinali ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:
Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, ma qualsiasi potenziale beneficio deve essere valutato rispetto ad un possibile aumento del rischio di un esito negativo della gravidanza .

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa.
Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto, donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) sono state trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambi in combinazione con NovoRapid. Obiettivo primario di questo studio era di valutare l'effetto di Levemir sulla regolazione della glicemia in donne in gravidanza affette da diabete (vedere paragrafo 5.1).

La percentuale totale di eventi avversi materni è stata simile per i gruppi trattati con Levemir e insulina NPH; tuttavia, è stata osservata per Levemir una frequenza numericamente più alta di eventi avversi seri nelle madri (61 (40%) vs 49 (31%)) e nei neonati (36 (24%) vs 32 (20%) rispetto a insulina NPH. Il numero di bambini nati vivi da donne entrate in gravidanza dopo la randomizzazione è stato di 50 (83%) per Levemir e 55 (89%) per NPH. La frequenza delle malformazioni congenite è stata di 4 (5%) per Levemir e di 11 (7%) per NPH di cui 3 (4%) malformazioni gravi per Levemir e 3 (2%) per NPH.

Dati post-marketing provenienti da ulteriori 250 esiti di donne in gravidanza in trattamento con Levemir evidenziano nessun effetto indesiderato dell'insulina detemir sulla gravidanza e nessuna malformazione o tossicità feto/neonatale dell'insulina detemir.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'insulina detemir venga escreta nel latte umano. Nessun effetto metabolico dell'insulina detemir ingerita è previsto su neonati/bambini allattati al seno poiché l'insulina detemir, come un peptide, è digerita in aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

### 4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti che usano Levemir sono per lo più dovute all'effetto farmacologico dell'insulina. Si stima che la percentuale complessiva dei pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco sia intorno al 12%.

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento, vedere paragrafo c sotto riportato.

Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia maggiore, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si verifica nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano più frequentemente durante il trattamento con Levemir che con medicinali a base di insulina umana. Tali reazioni comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito intorno al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni intorno al sito di iniezione sono minori e di natura transitoria, infatti, normalmente scompaiono nell'arco di pochi giorni o poche settimane proseguendo il trattamento.

All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione e edema; queste reazioni sono di solito di natura transitoria.
Una rapida riduzione della glicemia può essere associata a neuropatia acuta dolorosa, che di norma ha carattere transitorio. L'intensificarsi della terapia insulinica con una brusca riduzione della glicemia può essere associata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento graduale del controllo della glicemia diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza MedDRA e alla Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| | |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Non comune – Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni* |
| | Molto raro - Reazioni anafilattiche* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune - Ipoglicemia* |
| Patologie del sistema nervoso | Rara - Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa) |
| Patologie dell'occhio | Non comune - Alterazione della rifrazione |
| | Non comune - Retinopatia diabetica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune - Lipodistrofia* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune – Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | Non comune - Edema |

* vedere paragrafo c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee*
Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee sono non comuni quando Levemir è usato in regime insulinico basale/bolo. Ad ogni modo, 3 studi clinici hanno mostrato una frequenza comune (è stato osservato il 2,2% di reazioni allergiche e potenziali reazioni allergiche) quando usato in associazione con medicinali antidiabetici orali.

*Reazioni anafilattiche*
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (includendo rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

*Ipoglicemia*
L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

d. Popolazione pediatrica

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

e. Altre popolazioni particolari

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

f. Segnalazione della sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il

paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Levemir è un analogo solubile dell'insulina ad azione lunga con una durata prolungata dell'effetto, usata come insulina basale.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Il profilo del tempo di azione di Levemir è statisticamente e significativamente meno variabile e pertanto più prevedibile di quello dell'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo in Tabella 1.

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di Levemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Levemir CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0-24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva  **Velocità infusione glucosio  Valore p <0,001 per tutte le comparazioni con Levemir

L'azione prolungata di Levemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

**Figura 1. Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi nell'intervallo tra 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra le 3-4 ore e fino a 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

Studi in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale in associazione con medicinali antidiabetici orali (OAD) hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) ottenuto con Levemir è paragonabile a quello con NPH e a quello con insulina glargine ed è associato ad un minore aumento di peso, vedere la Tabella 2 riportata sotto. Nello studio di confronto con insulina glargine, in cui era possibile somministrare Levemir una o due volte al giorno mentre l'insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno, il 55% dei pazienti in terapia con Levemir ha completato le 52 settimane di trattamento seguendo il regime di doppia somministrazione giornaliera.

**Tabella 2. Variazione del peso corporeo in seguito alla terapia insulinica**

| Durata dello studio | Levemir una volta al giorno | Levemir due volte al giorno | Insulina NPH | Insulina glargine |
|---|---|---|---|---|
| 20 settimane | +0,7 kg | | +1,6 kg | |
| 26 settimane | | +1,2 kg | +2,8 kg | |
| 52 settimane | +2,3 kg | +3,7 kg | | +4,0 kg |

In studi che hanno valutato l'uso di medicinali antidiabetici orali in associazione con Levemir si è osservato un rischio inferiore del 61-65% di ipoglicemie notturne minori rispetto a quello con NPH.

E' stato condotto uno studio clinico randomizzato in aperto in pazienti con diabete tipo 2 che non avevano raggiunto il target con medicinali antidiabetici orali. Lo studio è iniziato con un periodo di 12 settimane di run-in con liraglutide+metformina, in cui il 61% dei pazienti hanno raggiunto un $HbA_{1c}$ <7%. Il 39% dei pazienti che non hanno raggiunto il target sono stati randomizzati per avere l'aggiunta di Levemir una volta al giorno o continuare con liraglutide+metformina per 52 settimane. L'aggiunta di Levemir ha fornito un'ulteriore riduzione di $HbA_{1c}$ da 7,6% a 7,1% dopo 52 settimane. Non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori. Un episodio ipoglicemico maggiore è definito come un episodio in cui il soggetto non è in grado di eseguire un trattamento da sè e in cui è necessario somministrare glucagone o glucosio per via endovenosa. Vedere tabella 3.

**Tabella 3. Dati clinici - Levemir in aggiunta a liraglutide+metformina**

| | Settimana dello studio | Randomizzati Levemir + liraglutide + metformina N = 160 | Randomizzati Liraglutide + metformina N = 149 | Valore di P |
|---|---|---|---|---|
| Variazione media di $HbA_{1c}$ dal basale (%) | 0-26 settimane | -0,51 | +0,02 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | -0,50 | 0,01 | <0,0001 |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target $HbA_{1c}$ <7% (%) | 0-26 settimane | 43,1 | 16,8 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | 51,9 | 21,5 | <0,0001 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Variazione di peso corporeo dal baseline (kg) | 0-26 settimane | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |
| | 0-52 settimane | - 0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episodi ipoglicemici minori (per paziente in un anno) | 0-26 settimane | 0,286 | 0,029 | 0,0037 |
| | 0-52 settimane | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basale/bolo, la glicemia a digiuno è migliorata nei pazienti in terapia con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è stata comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e non è associato ad un aumento di peso.

Nelle sperimentazioni cliniche in cui si utilizzava una terapia insulinica basale/bolo, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 mmol/l e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Con l'uso di Levemir è stato osservato sviluppo di anticorpi. Tuttavia, sembra che questo non abbia alcun impatto sul controllo glicemico.

Gravidanza

Levemir è stato studiato uno studio clinico randomizzato controllato in aperto in donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambe in combinazione con NovoRapid (vedere paragrafo 4.6). Levemir non è risultato inferiore rispetto all'insulina NPH per valori di $HbA_{1c}$ misurata alla 36° settimana gestazionale (SG), e la riduzione durante la gravidanza di $HbA_{1c}$ media è risultata simile, vedere tabella 4.

**Tabella 4. Controllo glicemico materno**

| | Levemir | NPH | Differenza/ Odds Ratio/ Rate Ratio 95% CI |
|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ media (%) alla 36° settimana | 6,27 | 6,33 | Differenza:<br>-0.06 [-0.21; 0.08] |
| FPG medio alla 36° settimana (mmol/l) | 4,76 | 5,41 | Differenza:<br>-0,65 [-1,19; -0,12] |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c}$ ≤6% sia alla 24° che alla 36° settimana (%) | 41% | 32% | Odds Ratio:<br>1,36 [0,78; 2,37] |
| Numero totale di episodi di ipoglicemie maggiori durante la gravidanza (per paziente all'anno) | 1,1 | 1,2 | Rate Ratio:<br>0,82 [0,39; 1,75] |

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state studiate in due studi clinici randomizzati controllati fino a 12 mesi di durata in adolescenti e bambini (n=694 in totale); uno degli studi includeva un totale di 82 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni. Entrambi gli studi hanno dimostrato che il controllo

glicemico ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile con insulina NPH quando somministrato in terapia basale/bolo, usando un margine di non-inferiorità di 0,4%. Inoltre è stato osservato un minore incremento ponderale (valore SD, peso corporeo corretto per sesso ed età) con Levemir rispetto ad insulina NPH.

Lo studio che includeva bambini oltre i 2 anni è stato esteso per ulteriori 12 mesi (dati per un totale di 24 mesi di trattamento) per valutare la formazione di anticorpi dopo il trattamento a lungo termine con Levemir. Dopo un aumento di anticorpi anti insulina durante il primo anno, gli anticorpi insulinici sono diminuiti dopo il secondo anno raggiungendo un livello leggermente più alto rispetto a quello pre-studio. I risultati indicano che lo sviluppo di anticorpi non hanno avuto alcun effetto negativo sul controllo glicemico e sul dosaggio di Levemir.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.
La variazione intra-individuale dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.
La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60%.

Distribuzione

Un volume di distribuzione apparente di Levemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.
I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri medicinali con legame proteico.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità

Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e Levemir quando è stata somministrata una singola dose di Levemir 0,5 U/kg e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazioni speciali

*Persone più anziane(≥ 65 anni)*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche di Levemir relative a soggetti anziani rispetto a soggetti giovani.

*Insufficienza renale ed epatica*
Non vi è differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di Levemir tra soggetti con

insufficienza renale o epatica e soggetti sani. Dato che la farmacocinetica di Levemir non è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

*Sesso*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra i sessi relativamente alle proprietà farmacocinetiche di Levemir.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di Levemir in bambini (6 - 12 anni) e adolescenti (13 - 17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle proprietà farmacocinetiche.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la sua degradazione, ad esempio farmaci contenenti tioli o solfiti. Levemir non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazionedel medicinale vedere paragrafo 6.3.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo 1), con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo di gomma (bromobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita multidose di polipropilene in una scatola.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Gli aghi e Levemir InnoLet non devono essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non usare i lmedicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.

È opportuno consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/007
EU/1/04/278/008
EU/1/04/278/009

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 1 Giugno 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 16 Aprile 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml della soluzione contiene 100 unità di insulina detemir* (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

* L’insulina detemir è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexTouch.

La soluzione è limpida, incolore e acquosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Levemir è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall’età di 2 anni in poi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza degli analoghi dell'insulina, compresa l’insulina detemir, è espressa in unità, mentre la potenza dell’insulina umana è espressa in unità internazionali. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.

Levemir può essere usato da solo come insulina basale o in combinazione con un’insulina in bolo. Può essere usato anche in associazione con medicinali antidiabetici orali o come terapia aggiuntiva al trattamento con liraglutide.

In associazione con medicinali antidiabetici orali e in aggiunta a liraglutide, si raccomanda di usare Levemir una volta al giorno, inizialmente a una dose di 10 unità o 0,1-0,2 unità/kg. Il dosaggio di Levemir deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti.

Si raccomandano le seguenti due linee guida di aggiustamento della dose.

**Linea guida di aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 1 e 2:**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 10,0 mmol/l (180 mg/dl) | + 8 unità |
| 9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl) | + 6 unità |
| 8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl) | + 4 unità |
| 7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl) | + 2 unità |
| 6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl) | + 2 unità |
| 4,1-6,0 mmol/l (73-108 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| 3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl) | - 2 unità |

| <3,1 mmol/l (<56 mg/dl) | - 4 unità |
|---|---|

*Autocontrollo della glicemia

**Linea guida semplificata di auto aggiustamento della dose per adulti con diabete di tipo 2**

| Media dei valori di glicemia* a digiuno | Aggiustamento della dose di Levemir |
|---|---|
| > 6,1 mmol/l (> 110 mg/dl) | +3 unità |
| 4,4-6,1 mmol/l (80-110 mg/dl) | Nessun aggiustamento della dose (target) |
| < 4,4 mmol/l (< 80 mg/dl) | -3 unità |

*Autocontrollo della glicemia

Quando Levemir viene utilizzato in un regime insulinico basale/bolo, deve essere somministrato una o due volte al giorno in base alle necessità dei pazienti. Il dosaggio di Levemir deve essere aggiustato sulla base delle necessità individuali.

Un aggiustamento posologico può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Durante un aggiustamento della dose al finedi migliorare il controllo del livello di glucosio, i pazienti devono essere messi a conoscenza dei segni di ipoglicemia.

Popolazioni particolari

*Pazienti più anziani (≥ 65 anni)*
Levemir può essere utilizzato nei pazienti più anziani. Nei pazienti più anziani, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

*Insufficienza renale ed epatica*
L'insufficienza renale o epatica può ridurre il fabbisogno di insulina del paziente.
Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state dimostrate in studi di durata fino a 12 mesi in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini e adolescenti occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare il dosaggio di Levemir su base individuale.

Levemir non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Nel trasferimento da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata può essere necessario un aggiustamento del dosaggio e dei tempi di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il periodo di transizione e nelle prime settimane seguenti (vedere paragrafo 4.4).

Eventuali trattamenti ipoglicemizzanti concomitanti possono necessitare di un aggiustamento posologico (dosaggio e/o tempi di somministrazione di medicinali antidiabetici orali o di altri medicinali insulinici ad azione breve/rapida).

Metodo di somministrazione

Levemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale. Levemir è da

somministrare esclusivamente per via sottocutanea. Levemir non deve essere somministrato per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie. Anche la somministrazione intramuscolare deve essere evitata. Levemir non va usato nei microinfusori.

Levemir è somministrato per via sottocutanea tramite iniezione nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nel gluteo. Le sedi di iniezione devono essere sempre ruotate all'interno della stessa per ridurre il rischio di lipodistrofia. La durata d'azione varierà a seconda della dose, del sito d'iniezione, del flusso sanguigno, della temperatura e del livello di attività fisica. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo della glicemia, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

*Somministrazione con FlexTouch*
Levemir FlexTouch è una penna preriempita progettata per essere usata con gli aghi NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm. FlexTouch rilascia 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

La confezione di Levemir FlexTouch è provvista di un codice colore e contiene un foglio illustrativo con dettagliate istruzioni per l'uso.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

E' necessario consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente deve assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia in genere compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre a ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia Levemir non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad esempio grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga data.

L'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni e stati febbrili, di solito aumenta il fabbisogno insulinico del paziente. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche del dosaggio di insulina.

Quando i pazienti vengono trasferiti da un differente tipo di insulina i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli accusati durante il trattamento precedente.

Trasferimento da altri medicinali insulinici

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana, analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento posologico. I pazienti trasferiti a Levemir da un altro tipo di insulina possono aver bisogno di una modifica del dosaggio rispetto a quello adottato con i medicinali insulinici da loro precedentemente usati. Se è necessario un aggiustamento posologico questo si può effettuare sin dalla prima somministrazione o nel corso delle prime settimane o mesi.

Reazioni nel sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni intorno al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area può aiutare a ridurre o prevenire queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Levemir.

Ipoalbuminemia

Sono disponibili dati limitati riguardanti pazienti con grave ipoalbuminemia. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a un monitoraggio attento.

Associazione di Levemir con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Levemir in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:
Medicinali ipoglicemizzanti orali, inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:
Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Gli agenti beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici dell'insulina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, ma qualsiasi potenziale beneficio deve essere valutato rispetto ad un possibile aumento del rischio di un esito negativo della gravidanza .

In generale, si raccomanda un controllo intensificato della glicemia ed il monitoraggio delle donne affette da diabete sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa.
Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta successivamente nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto, donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) sono state trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambi in combinazione con NovoRapid. Obiettivo primario di questo studio era di valutare l'effetto di Levemir sulla regolazione della glicemia in donne in gravidanza affette da diabete (vedere paragrafo 5.1).

La percentuale totale di eventi avversi materni è stata simile per i gruppi trattati con Levemir e insulina NPH; tuttavia, è stata osservata per Levemir una frequenza numericamente più alta di eventi avversi seri nelle madri (61 (40%) vs 49 (31%)) e nei neonati (36 (24%) vs 32 (20%) rispetto a insulina NPH. Il numero di bambini nati vivi da donne entrate in gravidanza dopo la randomizzazione è stato di 50 (83%) per Levemir e 55 (89%) per NPH. La frequenza delle malformazioni congenite è stata di 4 (5%) per Levemir e di 11 (7%) per NPH di cui 3 (4%) malformazioni gravi per Levemir e 3 (2%) per NPH.

Dati post-marketing provenienti da ulteriori 250 esiti di donne in gravidanza in trattamento con Levemir evidenziano nessun effetto indesiderato dell'insulina detemir sulla gravidanza e nessuna malformazione o tossicità feto/neonatale dell'insulina detemir.

Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'insulina detemir venga escreta nel latte umano. Nessun effetto metabolico dell'insulina detemir ingerita è previsto su neonati/bambini allattati al seno poiché l'insulina detemir, come un peptide, è digerita in aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano.

Durante l'allattamento, può essere necessario apportare aggiustamenti nella dose di insulina e nella dieta della paziente.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere sconsigliata la guida.

## 4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate nei pazienti che usano Levemir sono per lo più dovute all'effetto farmacologico dell'insulina. Si stima che la percentuale complessiva dei pazienti trattati che potrebbero manifestare reazioni avverse al farmaco sia intorno al 12%.

L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente durante il trattamento, vedere paragrafo c sotto riportato.
Le indagini cliniche hanno rivelato che un'ipoglicemia maggiore, definita come ipoglicemia che richieda l'intervento di altre persone, si verifica nel 6% circa dei pazienti trattati con Levemir.

Reazioni intorno al sito di iniezione si osservano più frequentemente durante il trattamento con Levemir che con medicinali a base di insulina umana. Tali reazioni comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito intorno al sito di iniezione. La maggior parte delle reazioni intorno al sito di iniezione sono minori e di natura transitoria, infatti, normalmente scompaiono nell'arco di pochi giorni o poche settimane proseguendo il trattamento.

All'inizio della terapia con insulina possono verificarsi anomalie di rifrazione e edema; queste reazioni sono di solito di natura transitoria.
Una rapida riduzione della glicemia può essere associata a neuropatia acuta dolorosa, che di norma ha carattere transitorio. L'intensificarsi della terapia insulinica con una brusca riduzione della glicemia può essere associata ad un peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento graduale del controllo della glicemia diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza MedDRA e alla Classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 e <1/10); non comune (≥1/1.000 e < 1/100); raro (≥1/10.000 e < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Disturbi del sistema immunitario | Non comune – Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni* |
|---|---|
| | Molto raro - Reazioni anafilattiche* |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune - Ipoglicemia* |
| Patologie del sistema nervoso | Rara - Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa) |
| Patologie dell'occhio | Non comune - Alterazione della rifrazione |
| | Non comune - Retinopatia diabetica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune - Lipodistrofia* |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune – Reazioni intorno al sito di iniezione |
| | Non comune - Edema |

* vedere paragrafo c

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee*

Reazioni allergiche, potenziali reazioni allergiche, orticaria, rash, eruzioni cutanee sono non comuni quando Levemir è usato in regime insulinico basale/bolo. Ad ogni modo, 3 studi clinici hanno mostrato una frequenza comune (è stato osservato il 2,2% di reazioni allergiche e potenziali reazioni allergiche) quando usato in associazione con medicinali antidiabetici orali.

*Reazioni anafilattiche*
Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (includendo rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

*Ipoglicemia*
L'ipoglicemia è la reazione avversa osservata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

*Lipodistrofia*
La lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) può verificarsi nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione riduce il rischio di sviluppo di queste reazioni.

d. Popolazione pediatrica

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

e. Altre popolazioni particolari

Nell'utilizzo nel mercato e nelle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti più anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

f. Segnalazione della sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina, tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se vengono somministrate dosi troppo elevate relativamente al fabbisogno insulinico del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una istruzione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta

recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE05.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Levemir è un analogo solubile dell'insulina ad azione lunga con una durata prolungata dell'effetto, usata come insulina basale.

L'effetto ipoglicemizzante di Levemir è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Il profilo del tempo di azione di Levemir è statisticamente e significativamente meno variabile e pertanto più prevedibile di quello dell'insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), come risulta dai coefficienti di variazione (CV) in uno stesso soggetto dell'effetto farmacodinamico totale e massimo in Tabella 1.

**Tabella 1. Variabilità in uno stesso soggetto del profilo del tempo di azione di Levemir e insulina NPH**

| Endpoint farmacodinamico | Levemir CV (%) | Insulina NPH - CV (%) |
|---|---|---|
| $AUC_{GIR,0\text{-}24h}$* | 27 | 68 |
| $GIR_{max}$** | 23 | 46 |

*Area sotto la curva **Velocità infusione glucosio Valore p <0,001 per tutte le comparazioni con Levemir

L'azione prolungata di Levemir è mediata dalla spiccata aggregazione delle molecole di insulina detemir nel sito di iniezione e dal legame all'albumina attraverso la catena laterale di acido grasso. L'insulina detemir si distribuisce più lentamente ai tessuti periferici target rispetto all'insulina NPH. L'insieme di questi due meccanismi di protrazione garantisce un assorbimento e un profilo di azione dell'insulina detemir più riproducibili rispetto all'insulina NPH.

**Figura 1. Profili d'azione del Levemir in pazienti con diabete tipo 1.**

La durata di azione massima è di 24 ore, in relazione al dosaggio. È possibile eseguire una o due somministrazioni giornaliere. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungerà lo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi. Per le dosi nell'intervallo tra 0,2 - 0,4 U/kg, Levemir esercita oltre il 50% del suo effetto massimo tra le 3-4 ore e fino a 14 ore dopo la somministrazione della dose.

Dopo somministrazione sottocutanea (effetto massimo, durata di azione, effetto totale) è stata osservata una proporzionalità tra il dosaggio e la risposta farmacodinamica.

In sperimentazioni cliniche a lungo termine è stata dimostrata una minore variabilità giorno per giorno di FPG durante la terapia con Levemir rispetto alla terapia con NPH.

Studi in pazienti con diabete tipo 2 trattati con insulina basale in associazione con medicinali antidiabetici orali (OAD) hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) ottenuto con Levemir è paragonabile a quello con NPH e a quello con insulina glargine ed è associato ad un minore aumento di peso, vedere la Tabella 2 riportata sotto. Nello studio di confronto con insulina glargine, in cui era possibile somministrare Levemir una o due volte al giorno mentre l'insulina glargine veniva somministrata una volta al giorno, il 55% dei pazienti in terapia con Levemir ha completato le 52 settimane di trattamento seguendo il regime di doppia somministrazione giornaliera.

**Tabella 2. Variazione del peso corporeo in seguito alla terapia insulinica**

| Durata dello studio | Levemir una volta al giorno | Levemir due volte al giorno | Insulina NPH | Insulina glargine |
|---|---|---|---|---|
| 20 settimane | +0,7 kg | | +1,6 kg | |
| 26 settimane | | +1,2 kg | +2,8 kg | |
| 52 settimane | +2,3 kg | +3,7 kg | | +4,0 kg |

In studi che hanno valutato l'uso di medicinali antidiabetici orali in associazione con Levemir, si è osservato un rischio inferiore del 61-65% di ipoglicemie notturne minori rispetto a quello con NPH.

E' stato condotto uno studio clinico randomizzato in aperto in pazienti con diabete tipo 2 che non avevano raggiunto il target con medicinali antidiabetici orali. Lo studio è iniziato con un periodo di 12 settimane di run-in con liraglutide+metformina, in cui il 61% dei pazienti hanno raggiunto un $HbA_{1c}$ <7%. Il 39% dei pazienti che non hanno raggiunto il target sono stati randomizzati per avere l'aggiunta di Levemir una volta al giorno o continuare con liraglutide+metformina per 52 settimane. L'aggiunta di Levemir ha fornito un'ulteriore riduzione di $HbA_{1c}$ da 7,6% a 7,1% dopo 52 settimane. Non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori. Un episodio ipoglicemico maggiore è definito come un episodio in cui il soggetto non è in grado di eseguire un trattamento da sè e in cui è necessario somministrare glucagone o glucosio per via endovenosa. Vedere tabella 3.

**Tabella 3. Dati clinici - Levemir in aggiunta a liraglutide+metformina**

| | Settimana dello studio | Randomizzati Levemir + liraglutide + metformina N = 160 | Randomizzati Liraglutide + metformina N = 149 | Valore di P |
|---|---|---|---|---|
| Variazione media di $HbA_{1c}$ dal baseline (%) | 0-26 settimane | -0,51 | +0,02 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | -0,50 | 0,01 | <0,0001 |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i target $HbA_{1c}$ <7% (%) | 0-26 settimane | 43,1 | 16,8 | <0,0001 |
| | 0-52 settimane | 51,9 | 21,5 | <0,0001 |
| Variazione di peso corporeo | 0-26 | -0,16 | -0,95 | 0,0283 |

| dal basale (kg) | settimane | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0-52 settimane | - 0,05 | -1,02 | 0,0416 |
| Episodi ipoglicemici minori (per paziente in un anno) | 0-26 settimane | 0,286 | 0,034 | 0,0037 |
| | 0-52 settimane | 0,228 | 0,034 | 0,0011 |

Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica basale/bolo, la glicemia a digiuno è migliorata nei pazienti in terapia con Levemir rispetto ai pazienti in terapia con insulina NPH. Il controllo della glicemia ($HbA_{1c}$) con Levemir è stata comparabile all'insulina NPH, con un minor rischio di eventi ipoglicemici notturni e non è associato ad un aumento di peso.

Nelle sperimentazioni cliniche in cui si utilizzava una terapia basale/bolo, le percentuali totali di ipoglicemia con Levemir e insulina NPH erano simili. L'analisi degli eventi ipoglicemici notturni in pazienti affetti da diabete tipo 1 evidenziava un rischio significativamente minore di eventi ipoglicemici non gravi (confermato dal riscontro di valori di glicemia capillare inferiori a 2,8 mmol/l e 3,1 mmol/l, espressi come glicemia plasmatica, e dalla possibilità del paziente di autocurarsi) rispetto all'insulina NPH mentre non vennero riscontrate differenze nei pazienti affetti da diabete tipo 2.

Con l'uso di Levemir è stato osservato sviluppo di anticorpi. Tuttavia, sembra che questo non abbia alcun impatto sul controllo glicemico.

Gravidanza

Levemir è stato studiato uno studio clinico randomizzato controllato in aperto in donne in gravidanza con diabete di tipo 1 (n=310) trattate in regime basal-bolus con Levemir (n=152) o con insulina NPH (n=158) come insulina basale, entrambe in combinazione con NovoRapid (vedere paragrafo 4.6). Levemir non è risultato inferiore rispetto all'insulina NPH per valori di $HbA_{1c}$ misurata alla 36° settimana gestazionale (SG), e la riduzione durante la gravidanza di $HbA_{1c}$ media è risultata simile, vedere tabella 4.

**Tabella 4. Controllo glicemico materno**

| | Levemir | NPH | Differenza/ Odds Ratio/ Rate Ratio 95% CI |
|---|---|---|---|
| $HbA_{1c}$ media (%) alla 36° settimana | 6,27 | 6,33 | Differenza: -0.06 [-0.21; 0.08] |
| FPG medio alla 36° settimana (mmol/l) | 4,76 | 5,41 | Differenza: -0,65 [-1,19; -0,12] |
| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di $HbA_{1c}$ ≤6% sia alla 24° che alla 36° settimana (%) | 41% | 32% | Odds Ratio: 1,36 [0,78; 2,37] |
| Numero totale di episodi di ipoglicemie maggiori durante la gravidanza (per paziente all'anno) | 1,1 | 1,2 | Rate Ratio: 0,82 [0,39; 1,75] |

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Levemir sono state studiate in due studi clinici randomizzati controllati fino a 12 mesi di durata in adolescenti e bambini (n=694 in totale); uno degli studi includeva un totale di 82 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni. Entrambi gli studi hanno dimostrato che il controllo glicemico ($HbA_{1c}$) con Levemir è comparabile con insulina NPH quando somministrato in terapia

basale/bolo, usando un margine di non-inferiorità di 0,4%. Inoltre è stato osservato un minore incremento ponderale (valore SD, peso corporeo corretto per sesso ed età) con Levemir rispetto ad insulina NPH.

Lo studio che includeva bambini oltre i 2 anni è stato esteso per ulteriori 12 mesi (dati per un totale di 24 mesi di trattamento) per valutare la formazione di anticorpi dopo il trattamento a lungo termine con Levemir. Dopo un aumento di anticorpi anti insulina durante il primo anno, gli anticorpi insulinici sono diminuiti dopo il secondo anno raggiungendo un livello leggermente più alto rispetto a quello pre-studio. I risultati indicano che lo sviluppo di anticorpi non hanno avuto alcun effetto negativo sul controllo glicemico e sul dosaggio di Levemir.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione massima nel siero si raggiunge 6 - 8 ore dopo la somministrazione. Se si eseguono due somministrazioni giornaliere, si raggiungeranno concentrazioni nel siero allo steady state dopo la somministrazione di 2-3 dosi.
La variazione intra-individuale dell'assorbimento è inferiore per Levemir che per altre preparazioni di insulina basale.
La biodisponibilità assoluta di insulina detemir con somministrazione sottocutanea è di circa il 60%.

Distribuzione

Un volume di distribuzione apparente di Levemir (circa 0,1 l/kg) indica che un'elevata frazione di insulina detemir è in circolazione nel sangue.
I risultati degli studi sui legami proteici *in vitro* e *in vivo* indicano che non vi sono interazioni clinicamente significative tra insulina detemir e acidi grassi o altri medicinali con legame proteico.

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina detemir è simile a quella dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti venutisi a formare è attivo.

Eliminazione

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita varia da 5 a 7 ore, in relazione al dosaggio.

Linearità

Dopo somministrazione sottocutanea (concentrazione massima, livello di assorbimento) è stata osservata una proporzionalità tra la concentrazione di siero e il range di dosaggio terapeutico.

Nessuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica è stata osservata tra liraglutide e Levemir quando è stata somministrata una singola dose di Levemir 0,5 U/kg e 1,8 mg di liraglutide allo steady state in pazienti con diabete tipo 2.

Popolazioni speciali

*Persone più anziane (≥ 65* anni)
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente significativa tra le farmacocinetiche di Levemir relative a soggetti più anziani rispetto a soggetti giovani.

*Insufficienza renale ed epatica*
Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di Levemir tra soggetti con insufficienza renale o epatica e soggetti sani. Dato che la farmacocinetica di Levemir non

è stata ampiamente studiata in queste popolazioni di pazienti, è consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni.

*Sesso*
Non vi sono differenze clinicamente rilevanti tra i due sessi nelle proprietà farmacocinetiche di Levemir.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di Levemir in bambini (6 - 12 anni) e adolescenti (13 - 17 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle di adulti affetti da diabete di tipo 1. Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle proprietà farmacocinetiche.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e sviluppo. I dati sull'affinità dei recettori e gli esperimenti sulla mitogenicità condotti *in vitro* non hanno fornito prove di un maggiore potenziale mitogeno rispetto all'insulina umana.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo
Fenolo
Metacresolo
Zinco acetato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte al Levemir possono causare la degradazione dell'insulina detemir, ad esempio medicinali contenenti tioli o solfiti. Levemir non deve essere miscelato a liquidi infusionali.
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso onel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane conservato sotto 30°C.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere la cartuccia nella confezione esterna per proteggerla dalla luce.

Per le condizioni di conservazionedel medicinale vedere paragrafo 6.3.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

3 ml di soluzione in cartuccia (vetro di tipo 1), con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna usa e getta, preriempita, multidose, di polipropilene in una scatola.

Dimensioni della confezione: 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) o una confezione multipla 2 x 5 (senza aghi) di penne preriempite da 3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Gli aghi e Levemir FlexTouch non devono essere condivisi con altri. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione non appare limpida, incolore e acquosa.

Se Levemir è stato congelato non deve essere utilizzato.

Occorre consigliare al paziente di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/012
EU/1/04/278/013
EU/1/04/278/014
EU/1/04/278/015
EU/1/04/278/016

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 1 Giugno 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 16 Aprile 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

## ALLEGATO II

**A.** **PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B.** **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

**C.** **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D.** **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO E PRODUTTORI RESPONSABILI PER IL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danimarca

Nome e indirizzo del produttori responsabile per il rilascio dei lotti

**Levemir InnoLet e FlexTouch**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

**Levemir Penfill e FlexPen**

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28002 Chartres
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del Rischio (RMP)**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

# ALLEGATO III

# ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**CONFEZIONE ESTERNA (CARTUCCIA. Penfill)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina detemir

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina detemir (equivalente a 14,2 mg). 1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico/idrossido di sodio per aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in cartuccia. Penfill
1 x 3 ml cartuccia
5 x 3 ml cartucce
10 x 3 ml cartucce

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa.
Per l’uso di una singola persona.

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Durante l’uso: usare entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso: non conservare in frigorifero. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/001 1 cartuccia da 3 ml
EU/1/04/278/002 5 cartucce da 3 ml
EU/1/04/278/003 10 cartucce da 3 ml

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levemir Penfill

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA (CARTUCCIA. Penfill)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina detemir
Somministrazione s.c.

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Penfill

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexPen)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina detemir (equivalente a 14,2 mg ).1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico/idrossido di sodio per aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen
1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
10 x 3 ml penne preriempite
1 x 3 ml penna preriempita + 7 aghi NovoFine
1 x 3 mlpenna preriempita + 7 aghi NovoTwist

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l’uso di una singola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Durante l'uso: usare entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso. Non conservare in frigorifero. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Conservare con il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/004 1 penna da 3 ml
EU/1/04/278/005 5 penne da 3 ml
EU/1/04/278/006 10 penne da 3 ml
EU/1/04/278/010 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoFine
EU/1/04/278/011 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoTwist

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levemir FlexPen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA (PENNA PRERIEMPITA. FlexPen)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina detemir
Somministrazione s.c.

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

FlexPen

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. InnoLet)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina detemir (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico/idrossido di sodio per aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet

1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
10 x 3 ml penne preriempite

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l'uso di una singola persona
Concepita per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Durante l’uso: usare entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell’apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l’uso: non conservare in frigorifero. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Conservare con il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l’ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/007 1 penna da 3 ml
EU/1/04/278/008 5 penne da 3 ml
EU/1/04/278/009 10 penne da 3 ml

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levemir InnoLet

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA PENNA (PENNA PRERIEMPITA. InnoLet)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina detemir
Somministrazione s.c.

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

InnoLet

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**CONFEZIONE ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA. FlexTouch)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina detemir (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico/idrossido di sodio per aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexTouch.

1 x 3 ml penna preriempita
5 x 3 ml penne preriempite
2 x (5x 3 ml) penne preriempite
1 x 3 ml penna preriempita + 7 aghi NovoFine
1 x 3 ml penna preriempita + 7 aghi NovoTwist

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E PORTATA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l’uso di una singola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Durante l'uso: usare entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso: non conservare in frigorifero. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Conservare con il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/012 1 penna da 3 ml
EU/1/04/278/013 5 penne da 3 ml
EU/1/04/278/014 5 penne da 3 ml. Questo è parte di una confezione multipla di 10 penne e non possono essere vendute separatamente
EU/1/04/278/015 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoFine
EU/1/04/278/016 1 penna da 3 ml e 7 aghi NovoTwist

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levemir FlexTouch

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**ETICHETTA SULL’AVVOLGIMENTO TRASPARENTE ESTERNO DELLE CONFEZIONI MULTIPLE(FlexTouch)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina detemir
Somministrazione s.c.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 100 unità di insulina detemir (equivalente a 14,2 mg). 1 penna preriempita contiene 3 ml equivalenti a300 unità.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

glicerolo, fenolo, metacresolo, acetato di zinco, fosfato bisodico diidrato, cloruro di sodio, acido cloridrico/idrossido di sodio per aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexTouch.

2 x (5 x 3 ml). Questa è una confezione multipla di 10 penne preriempite e non possono essere vendute singolarmente

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gli aghi non sono inclusi
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

## 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

## 7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore e acquosa
Per l’uso di una singola persona
Concepita per l'utilizzo con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza inferiore o uguale a 8 mm

## 8. DATA DI SCADENZA

SCAD
Durante l'uso: usare entro 6 settimane

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Durante l'uso: non conservare in frigorifero. Conservare sotto 30°C
Non congelare
Conservare con il cappuccio per proteggere il prodotto dalla luce

## 10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

## 11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Danimarca

## 12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/278/014

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levemir FlexTouch

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA (PENNA PRERIEMPITA. FlexTouch)**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Levemir 100 unità/ml
Soluzione iniettabile
Insulina detemir
Somministrazione s.c.

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

FlexTouch

## 3. DATA DI SCADENZA

SCAD

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

## 6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

# B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore**

**Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia**
Insulina detemir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**



## 1. Che cosa è Levemir e a che cosa serve

Levemir è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione prolungata. I medicinali insulinici moderni sono una versione migliorata dell'insulina umana.

Levemir è usato per ridurre l'alto livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue.
Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Levemir ha un'azione prolungata e costante di riduzione del livello di zucchero presente nel sangue entro 3-4 ore dopo l'iniezione. Levemir fornisce una copertura basale di insulina fino a 24 ore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Levemir

**Non usi Levemir**

- ► Se è allergico all'insulina detemir o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni.
- ► Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica (basso livello di zucchero nel sangue), vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.
- ► Nei microinfusori.
- ► Se la cartuccia o il dispositivo contenente la cartuccia gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato vedere paragrafo 5, Come conservare Levemir.
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi Levemir, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

**Prima di usare Levemir**

- ► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratta del tipo giusto di insulina.
- ► Controlli sempre la cartuccia, compreso lo stantuffo di gomma nella parte inferiore della cartuccia. Non la usi se appare danneggiata o se lo stantuffo di gomma è stato tirato sopra la banda bianca nella parte inferiore del cartuccia. Questo potrebbe portare a perdita di insulina. Se ha il sospetto che la cartuccia sia stata danneggiata, la riconsegni al fornitore. Consulti il manuale della penna per ulteriori informazioni.
- ► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
- ► Gli aghi e Levemir Penfill non devono essere condivisi con altri.

**Avvertenze e precauzioni**

Alcune condizioni e attività possono influenzare il suo bisogno di insulina. Consulti il medico:
- ► Se ha disturbi renali o al fegato, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide
- ► Se c'è stato un incremento della sua attività fisica o un cambiamento nella sua dieta abituale, poiché questo potrebbe far variare il livello di zucchero nel sangue
- ► Se si ammala: continui a prendere l'insulina e consulti il medico
- ► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e l'orario della sua iniezione.
- ► Se ha livelli di albumina molto bassi deve monitorare attentamente il suo livello di zucchero nel sangue. Ne parli con il medico.

**Bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dai 2 di età in poi.

La sicurezza e l'efficacia di Levemir nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Dati non disponibili.

**Altri medicinali e Levemir**

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- altri medicinali per il trattamento del diabete
- inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), usati per trattare la depressione
- beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della tiroide)
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma

- ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lanreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

**Bere alcool e assumere Levemir**

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

**Gravidanza e allattamento**

► Se è in corso una gravidanza sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. La sua dose di insulina può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolar modo prevenire gli episodi ipoglicemici per la salute del bambino.
► Se sta allattando consulti il medico poichè potrebbe aver bisogno di aggiustamenti della dose di insulina.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- se ha frequenti episodi di ipoglicemia.
- se le è difficile riconoscere i segni premonitori di una ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, questa può condizionare la capacità di concentrazione e di reazione e di conseguenza anche la capacità di guidare un autoveicolo o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Levemir**

Levemir contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che Levemir è essenzialmente "senza sodio".

## 3. Come usare Levemir

**Dose e quando assumere insulina**

Usi sempre l'insulina e aggiusti la dose esattamente come il medico le ha riferito. Se non è sicuro,

consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo.Se il medico le ha cambiato il tipo o la marca di insulina potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso.

**Uso nei bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

Nessuno studio clinico con Levemir è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

**Uso in gruppi particolari di pazienti**

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

**Quanto spesso iniettare**

Levemir deve essere somministrato una volta al giorno quando è usato in combinazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide. Quando Levemir è usato come parte di un regime insulinico basal-bolus, deve essere somministrato una o due volte al giorno secondo il fabbisogno. L dose di Levemir deve essere aggiustata individualmente. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo dello zucchero nel sangue la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

**Come e dove iniettare**

Levemir si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo). Non deve iniettare mai Levemir direttamente in una vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli o avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia, l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare lo zucchero nel sangue regolarmente.

- ► Non riempia nuovamente la cartuccia.
- ► Le cartucce Levemir Penfill sono progettate per essere usate con i dispositivi per la somministrazione di insulina Novo Nordisk e aghi NovoFine o NovoTwist.
- ► Se è trattato con Levemir Penfill e altri Penfill, deve usare due dispositivi per la somministrazione di insulina, uno per ogni tipo di insulina.
- ► Porti sempre con sé come scorta una cartuccia Penfill nel caso in cui quella in uso si perda o sia danneggiata.

**Come iniettare Levemir**

- ► Inietti l'insulina sotto la sua cute. Usi la tecnica di iniezione consigliata dal medico o dall'infermiere e descritta nel manuale di istruzioni della penna.
- ► Tenga l'ago sotto la cute per almeno 6 secondi per assicurarsi di aver iniettato tutta la dose. Tenga premuto a fondo il pulsante di iniezione fino a quando l'ago non è estratto dalla pelle. Questo assicurerà la corretta somministrazione e limiterà il flusso di sangue all'interno dell'ago o dell'insulina residua.

► Dopo ogni iniezione, si accerti di rimuovere e gettare l'ago e di conservare Levemir senza l'ago attaccato. In caso contrario il liquido potrebbe fuoriuscire causando una dose imprecisa.

**Se prende più insulina di quanto deve**

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

**Se dimentica di prendere insulina**

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4

**Se interrompe il trattamento con insulina**

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico, che le dirà che cosa bisogna fare.Questo potrebbe portare ad un livello di zucchero nel sangue molto alto (iperglicemia grave) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi ulteriore domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

**Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)** è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere Levemir nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la sua glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.

► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

**Reazione allergica grave** a Levemir o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

**b) Elenco di altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati non comuni**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: All'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia). Il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione si può ridurre (lipoatrofia) oppure inspessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione all'interno della stessa area, può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di questi disturbi.
Se nota un avvallamento o un ispessimento cutaneo nel sito di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina, se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: All'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se è affetto da retinopatia diabetica e il livello di zucchero nel sangue migliora molto rapidamente, la retinopatia può peggiorare. Chieda al medico.

**Effetti indesiderati rari**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**c) Effetti del diabete**

**► Alto livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)**

Potrebbe avere un alto livello di zucchero nel sangue se:
- Se non ha iniettato abbastanza insulina.
- Se ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Se assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Se ha un'infezione o la febbre.
- Se mangia più del solito.
- Se fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un alto livello di zucchero nel sangue:
I sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca asciutta e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

## 5. Come conservare Levemir

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta della cartuccia e sulla confezione dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
Quando non è in uso, tenga sempre la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.
Levemir deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

**Prima dell'apertura:** Levemir Penfill non in uso deve essere conservato in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

**Durante l'uso o quando portato con sé come scorta:** Levemir Penfill in uso o che viene portato con sé come scorta non deve essere conservato in frigorifero. È possibile portarlo con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 6 settimane.
Quando non è in uso, tenga sempre la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.
Levemir deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Levemir**

- Il principio attivo è insulina detemir. Ogni ml contiene 100 unità di insulina detemir. Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina detemir in 3 ml di soluzione iniettabile. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale di insulina umana.
- Gli altri eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco acetato, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Levemir e contenuto della confezione**

Levemir si presenta come una soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 5 e 10 cartucce da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore**

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK- 2880 Bagsvaerd, Danimarca

Produttore

Il produttore può essere identificato dal numero di lotto stampato sulla linguetta della confezione e sull'etichetta:

– Se il secondo ed il terzo carattere sono S6, P5, K7, R7, VG, FG o ZF, il produttore è Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK- 2880 Bagsvaerd, Danimarca

– Se il secondo ed il terzo carattere sono H7 o T6, il produttore è Novo Nordisk Production SAS 45, Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francia.

**Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in**

**Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu/.

**Foglio illustrativo : Informazioni per l'utilizzatore**
**Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita**
Insulina detemir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**



## 1. Che cosa è Levemir e a che cosa serve

Levemir è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione prolungata. I medicinali insulinici moderni sono una versione migliorata dell'insulina umana.

Levemir è usato per ridurre l'alto livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue.
Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Levemir ha un'azione prolungata e costante di riduzione del livello di zucchero presente nel sangue entro 3-4 ore dopo l'iniezione. Levemir fornisce una copertura basale di insulina fino a 24 ore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Levemir

### Non usi Levemir

- ► Se è allergico all'insulina detemir o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale vedere paragrafo 6, Contenuto della confezione e altre informazioni).
- ► Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica (basso livello di zucchero nel sangue) vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.
- ► Nei microinfusori.
- ► Se FlexPen gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato vedere paragrafo 5, Come conservare Levemir.
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi Levemir, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

### Prima di usare Levemir

► Controlli l’etichetta per accertarsi che si tratta del tipo giusto di insulina.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
► Gli aghi e Levemir FlexPen non devono essere condivisi con altri.

**Avvertenze e precauzioni**

Alcune condizioni e attività possono influenzare il suo bisogno di insulina. Queste includono:
► Se ha disturbi renali o al fegato, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide.
► Se c'è stato un incremento della attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe far variare il livello di zucchero nel sangue.
► Se si ammala: continui a prendere l’insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e l’orario della sua iniezione.
► Se ha livelli di albumina molto bassi deve monitorare attentamente il suo livello di zucchero nel sangue. Ne parli con il medico.

**Bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dai 2 di età in poi.

La sicurezza e l’efficacia di Levemir nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Dati non disponibili.

**Altri medicinali e Levemir**

Informi il medico, l’infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue agisce e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- altri medicinali per il trattamento del diabete
- inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), usati per trattare la depressione
- beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- inibitori dell’enzima convertitore dell’angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell’eccessiva ritenzione idrica)
- glucocorticoidi (come il “cortisone” usato per il trattamento delle infiammazioni)
- ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della tiroide)
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell’asma
- ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- danazolo (medicinale che agisce sull’ovulazione).

Octreotide e lanreotide (usati per il trattamento dell’acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un’eccessiva produzione dell’ormone della crescita dell’ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

**Bere alcool e assumere Levemir**

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

**Gravidanza e allattamento**

► Se è in corso una gravidanza sospetta o sta programmando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. La sua dose di insulina può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolar modo prevenire gli episodi ipoglicemici per la salute del bambino.
► Se sta allattando consulti il medico poichè potrebbe aver bisogno di aggiustamenti della dose di insulina.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- Se ha frequenti episodi di ipoglicemia.
- Se le è difficile riconoscere i segni premonitori di una ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, questa può condizionare la capacità di concentrazione e di reazione e di conseguenza anche la capacità di guidare un autoveicolo o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Levemir**

Levemir contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che Levemir è essenzialmente "senza sodio".

## 3. Come usare Levemir

**Dose e quando assumere l'insulina**

Usi sempre l'insulina e aggiusti la dose esattamente come il medico le ha riferito. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista

Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico le ha cambiato il tipo o la

marca di insulina potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso. Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo.

**Uso nei bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

Nessuno studio clinico con Levemir è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

**Uso in gruppi particolari di pazienti**

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

**Quanto spesso iniettare**

Levemir deve essere somministrato una volta al giorno quando è usato in combinazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide. Quando Levemir è usato come parte di un regime insulinico basal-bolus, deve essere somministrato una o due volte al giorno secondo il fabbisogno. La dose di Levemir deve essere aggiustato individualmente. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo dello zucchero nel sangue, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

**Come e dove iniettare**

Levemir si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo). Non deve iniettare mai Levemir direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia,l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare lo zucchero nel sangue regolarmente.

**Come usare Levemir FlexPen**

Levemir FlexPen è una penna usa e getta preriempita, codificata da un colore, che contiene insulina detemir.

Legga attentamente le istruzione per l'uso presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna come descritto nell'Istruzione per l'uso.

Si assicuri sempre di usare la corretta penna prima di iniettare la sua insulina.

**Se prende più insulina di quanto deve**

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo,(ipoglicemia).Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

**Se dimentica di prendere insulina**

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

**Se interrompe il trattamento con insulina**

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un livello di zucchero nel sangue molto alto (iperglicemia grave) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

Se ha qualsiasi ulteriore domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

**Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)** è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere Levemir nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la sua glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

**Reazione allergica grave** a Levemir o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:

- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

**b) Elenco di altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati non comuni**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione si può ridurre (lipoatrofia) oppure ispessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione all'interno della stessa area, può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo questi disturbi.
Se nota un avvallamento o un ispessimento cutaneo nel sito di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina, se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario, contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se è affetto da retinopatia diabetica e il livello di zucchero nel sangue migliora molto rapidamente, la retinopatia può peggiorare. Chieda al medico.

**Effetti indesiderati rari**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**c) Effetti del diabete**

**► Alto livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)**

Potrebbe avere un alto livello di zucchero nel sangue se:
- Se non ha iniettato abbastanza insulina.
- Se ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Se assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Se ha un'infezione o la febbre.

- Se mangia più del solito.
- Se fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un alto livello di zucchero nel sangue:
i sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca asciutta e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

## 5. Come conservare Levemir

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta della FlexPen e sulla confezione dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
Quando non è in uso, tenga sempre il cappuccio della FlexPen sulla penna per tenerla al riparo dalla luce.
Levemir deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

**Prima dell'apertura:** Levemir FlexPen non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

**Durante l'uso o quando portato con sé come scorta:** Levemir FlexPen in uso o che viene portata con sé come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 6 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Levemir

- Il principio attivo è insulina detemir. Ogni ml contiene 100 unità di insulina detemir. Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina detemir in 3 ml di soluzione iniettabile. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana.
- Gli altri eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco acetato, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Levemir e contenuto della confezione

Levemir si presenta come una soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) e 10 (senza aghi) penne preriempite da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

<u>Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio</u>

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK- 2880 Bagsvaerd, Danimarca

Produttore

Il produttore può essere identificato dal numero di lotto stampato sulla linguetta della confezione e sull'etichetta:

– Se il secondo ed il terzo carattere sono S6, P5, K7, R7, VG, FG o ZF, il produttore è Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

– Se il secondo ed il terzo carattere sono H7 o T6, il produttore è Novo Nordisk Production SAS, 45, Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francia.

**Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la sua FlexPen.**

**Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in**

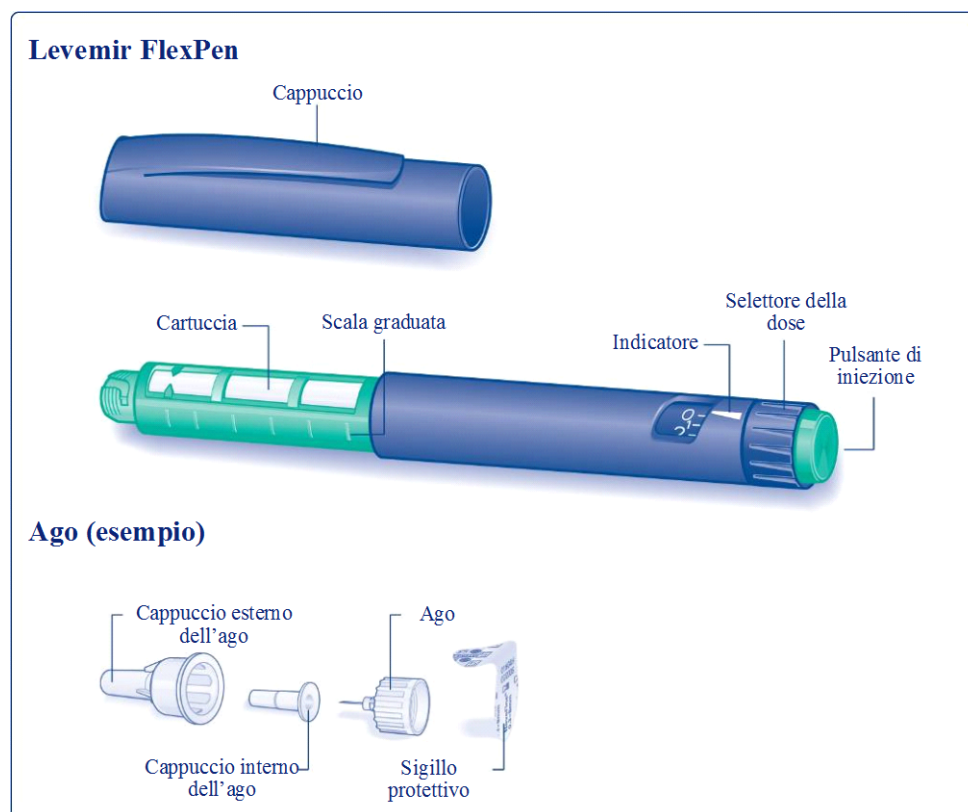
**Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu/.

**LEVEMIR soluzione iniettabile in penna preriempita. FlexPen. ISTRUZIONI PER L'USO**

**Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua Levemir FlexPen.**

FlexPen è una penna unica per la somministrazione di insulina a dose variabile.

► È possibile selezionare una dose compresa tra 1 e 60 unità con incrementi di 1 unità.
► FlexPen è stata progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
► Porti sempre con sé un dispositivo di riserva per la somministrazione di insulina nel caso la FlexPen in uso venga persa o danneggiata.

**Manutenzione**

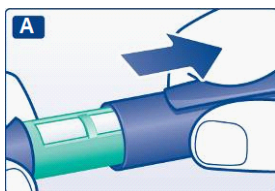
► La sua FlexPen è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Deve essere maneggiata con cura. Se gocciola o ha subìto un urto o è danneggiata, c'è il rischio che vi sia perdita di insulina.

► Può pulire esternamente la sua FlexPen con un tampone disinfettante. Non immerga, lavi o lubrifichi la penna per evitare di danneggiarne il meccanismo.

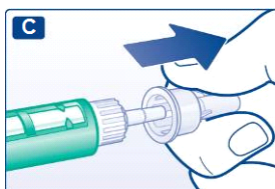
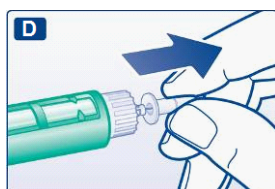
► **Non riempia nuovamente la sua FlexPen.**

**Preparazione di Levemir FlexPen**

**Controlli l'etichetta** per accertarsi che la sua FlexPen contenga il corretto tipo di insulina.

**A**
Sfili il cappuccio della penna.

**B**
Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.

Avviti perpendicolarmente e saldamente l'ago sulla sua FlexPen.

**C**
Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo.

**D**
Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti.

- Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
- Faccia attenzione a non curvare o danneggiare l'ago prima dell'uso.
- Per ridurre il rischio di puntura accidentale, non rimetta mai il cappuccio interno dell'ago dopo averlo rimosso dall'ago.

**Controllo del flusso dell'insulina**

**Durante il normale uso nella cartuccia possono accumularsi piccole quantità di aria. Prima di ogni iniezione, per evitare di iniettare l'aria e per somministrare la giusta dose di insulina:**

**E**
Ruoti il selettore della dose e selezioni 2 unità.

**F**
Tenga la FlexPen con l'ago rivolto verso l'alto e picchietti delicatamente la cartuccia con il dito per alcune volte in modo che le bolle d'aria si raccolgano sulla sommità della cartuccia.

**G**
Tenendo l'ago rivolto verso l'alto, prema a fondo il pulsante di iniezione. Il selettore della dose si riposiziona sullo 0.

Dall'estremità dell'ago deve fuoriuscire una goccia di insulina. Se ciò non avviene, cambi l'ago e ripeta la procedura non più di 6 volte.

Se la goccia di insulina non appare ancora, la penna è difettosa e deve usarne una nuova.

**Selezione della dose**

**Verifichi che il selettore della dose si trovi sullo 0.**

**H**
Ruoti il selettore della dose per selezionare il numero di unità che devono essere iniettate.

**La dose può essere aumentata o diminuita** ruotando il selettore in entrambe le direzioni fino a quando l'indicatore non segnerà la dose corretta. Quando ruota il selettore della dose faccia attenzione a non premere il pulsante di iniezione per evitare la fuoriuscita di insulina.

Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.

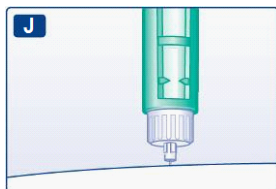
- Non usi la scala dell'insulina residua per misurare la dose di insulina.

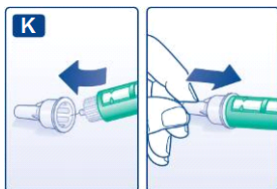
**Iniezione**

**Inserisca l'ago nella cute. Usi la tecnica di iniezione mostrata dal medico o dall'infermiere**.

**I**
Somministri la dose di insulina spingendo il pulsante di iniezione fino a che l'indicatore non raggiunga lo 0. Faccia attenzione a premere soltanto il pulsante di iniezione.

Ruotando il selettore della dose non inietterà insulina.

**J**
► Tenga il **pulsante di iniezione** premuto a fondo e lasci l'ago sotto la cute per **almeno 6 secondi**. Ciò assicurerà la completa somministrazione della dose.
► Estragga l'ago dalla cute dopo aver allentato la pressione sul pulsante di iniezione.

**K**
Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno senza toccare il cappuccio stesso. Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione e poi sviti l'ago.

Getti l'ago con attenzione e rimetta il cappuccio sulla FlexPen.

- Rimuova sempre l’ago dopo ogni iniezione e conservi la sua FlexPen senza l’ago attaccato. Diversamente il liquido potrebbe fuoriuscire ed essere causa di una dose imprecisa.

- Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi per evitare punture accidentali.

- Getti con la dovuta cautela la FlexPen usata assicurandosi di aver rimosso l’ago.

- Ghi aghi e Levemir FlexPen non devono essere condivisi con altri.

**Foglio illustrativo : Informazioni per l'utilizzatore**

**Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita**
Insulina detemir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**



## 1. Che cosa è Levemir e a che cosa serve

Levemir è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione prolungata. I medicinali insulinici moderni sono una versione migliorata dell'insulina umana.

Levemir è usato per ridurre l'alto livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue. Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Levemir ha un'azione prolungata e costante di riduzione del livello di zucchero presente nel sangue entro 3-4 ore dopo l'iniezione. Levemir fornisce una copertura basale di insulina fino a 24 ore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Levemir

**Non usi Levemir**

- ► Se è allergico all'insulina detemir o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale vedere paragrafo 6 Contenuto della confezione e altre informazioni.
- ► Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica (basso livello di zucchero nel sangue vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.
- ► Nei microinfusori.
- ► Se InnoLet gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato vedere paragrafo 5, Come conservare Levemir.
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi Levemir, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

**Prima di usare Levemir**

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratta del tipo giusto di insulina.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
► Ghi aghi e Levemir InnoLet non devono essere condivisi con altri.

**Avvertenze e precauzioni**

Alcune condizioni e attività possono inflenzare il suo bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide.
► Se c'è stato un incremento della attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe far variare il livello di zucchero nel sangue.
► Se si ammala: continui a prendere l'insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e l'orario della sua iniezione.
► Se ha livelli di albumina molto bassi deve monitorare attentamente il suo livello di zucchero nel sangue. Ne parli con il medico.

**Bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dai 2 di età in poi.

La sicurezza e l'efficacia di Levemir nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Dati non disponibili.

**Altri medicinali e Levemir**

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:</u>
- altri medicinali per il trattamento del diabete
- inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), usati per trattare la depressione
- beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

<u>Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:</u>
- contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della tiroide)
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lanreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della

crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

**Bere alcool e assumere Levemir**

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

**Gravidanza e allattamento**

.
► Se è in corso una gravidanza sospetta o sta programmando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. La sua dose di insulina può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e in particolare dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolar modo prevenire gli episodi ipoglicemici per la salute del bambino.
► Se sta allattando consulti il medico poichè potrebbe aver bisogno di aggiustamenti della dose di insulina.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- Se ha frequenti episodi di ipoglicemia.
- Se le è difficile riconoscere i segni premonitori di una ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, questa può condizionare la capacità di concentrazione e di reazione e di conseguenza anche la capacità di guidare un autoveicolo o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Levemir**

Levemir contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che Levemir è essenzialmente "senza sodio".

## 3. Come usare Levemir

**Dose e quando assumere insulina**

Usi sempre l'insulina e aggiusti la dose esattamente come il medico le ha riferito. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Non cambi l’insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico le ha cambiato il tipo o la marca di insulina potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso. Non cambi l’insulina a meno che il medico non le dica di farlo.

**Uso nei bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dall’età di 2 anni in poi.

Nessuno studio clinico con Levemir è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

**Uso in gruppi particolari di pazienti**

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell’aggiustamento della dose di insulina.

**Quanto spesso iniettare**

Levemir deve essere somministrato una volta al giorno quando è usato in combinazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide. Quando Levemir è usato come parte di un regime insulinico basal-bolus, deve essere somministrato una o due volte al giorno secondo il fabbisogno. La dose di Levemir deve essere aggiustato individualmente. L’iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo dello zucchero nel sangue, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

**Come e dove iniettare**

Levemir si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo). Non deve iniettare mai Levemir direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).
Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia, l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare lo zucchero nel sangue regolarmente.

**Come usare Levemir InnoLet**

Levemir InnoLet è una penna usa e getta preriempita che contiene insulina detemir.

Legga attentamente le istruzione per l’uso presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna come descritto nell’Istruzione per l’uso.

Si assicuri sempre di usare la corretta penna prima di iniettare la sua insulina.

**Se prende più insulina di quanto deve**

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

**Se dimentica di prendere insulina**

Se dimentica di prendere l’insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.

**Se interrompe il trattamento con insulina**

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un livello di zucchero nel sangue molto alto (iperglicemia grave) e a chetacidosi. Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.
Se ha qualsiasi ulteriore domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

**Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)** è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere Levemir nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la sua glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

**Reazione allergica grave** a Levemir o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo

- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

**b) Elenco di altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati non comuni**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione si può ridurre (lipoatrofia) oppure ispessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione all'interno della stessa area può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di questi disturbi.
Se nota un avvallamento o un ispessimento cutaneo nel sito di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina, se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se è affetto da retinopatia diabetica e il livello di zucchero nel sangue migliora molto rapidamente, la retinopatia può peggiorare. Chieda al medico.

**Effetti indesiderati rari**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del controllo del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**c) Effetti del diabete**

► **Alto livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)**

Potrebbe avere un alto livello di zucchero nel sangue se:

- Se non ha iniettato abbastanza insulina.
- Se ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Se assume ripetutamente meno insulina del necessario.
- Se ha un'infezione o la febbre.
- Se mangia più del solito.

- Se fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un alto livello di zucchero nel sangue:
i sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca asciutta e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:
- ► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l'eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.
- ► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

## 5. Come conservare Levemir

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta di InnoLet e sulla confezione dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.
Quando non è in uso, tenga sempre il cappuccio della FlexPen sulla penna per tenerla al riparo dalla luce.
Levemir deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

**Prima dell'apertura:** Levemir InnoLet non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

**Durante l'uso o quando portato con sé come scorta:** Levemir InnoLet in uso o che viene portata con sé come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 6 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Levemir

- Il principio attivo è insulina detemir. Ogni ml contiene 100 unità di insulina detemir. Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina detemir in 3 ml di soluzione iniettabile. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana.
- Gli altri eccipienti sono glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco acetato, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili

### Descrizione dell'aspetto di Levemir e contenuto della confezione

Levemir si presenta come una soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne preriempite da 3 ml. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK- 2880 Bagsvaerd, Danimarca

**Ora giri il foglio per informazioni su come usare la sua InnoLet.**

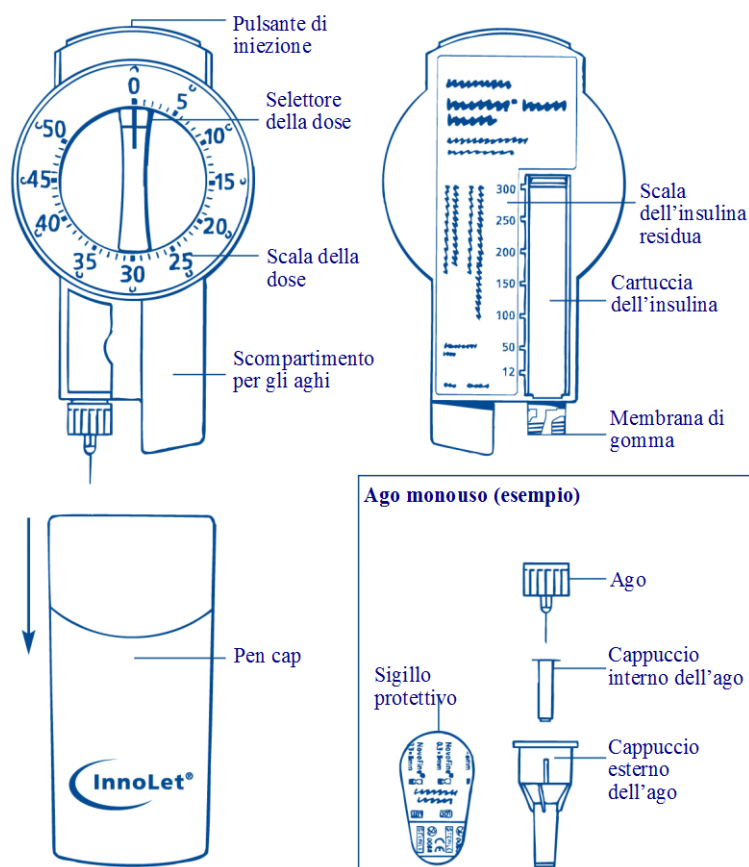
**Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in**

**Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu/.

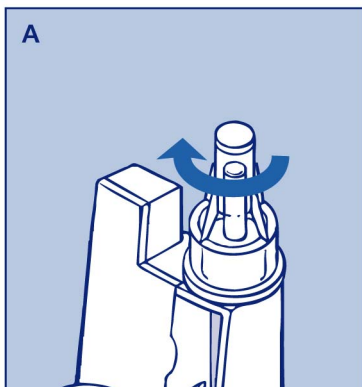
**LEVEMIR soluzione iniettabile in penna preriempita. InnoLet. ISTRUZIONI PER L'USO**

**Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua Levemir InnoLet.**

- ► InnoLet è una penna preriempita semplice e compatta capace di erogare da 1 a 50 unità di insulina con incrementi di 1 unità.
- ► InnoLet è stata progettata appositamente per essere impiegata con gli aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.
- ► Porti sempre con sè un dispositivo di riserva per la somministrazione di insulina nel caso la sua InnoLet in uso venga persa o danneggiata.

**Operazioni preliminari**

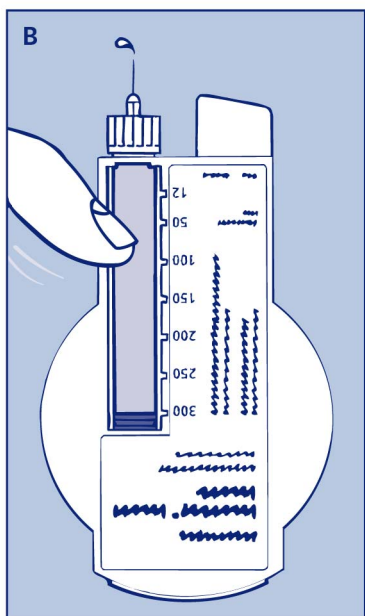
Controllare l'etichetta per accertarsi che InnoLet contenga il corretto tipo di insulina. Sfilare il cappuccio (come mostrato dalla freccia).

**Fissaggio dell'ago**

- Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
- Prenda un nuovo ago e rimuova il sigillo protettivo.
- Rimuovere il sigillo protettivo da un nuovo ago monouso.
- Avvitare perpendicolarmente e fermamente l'ago su InnoLet (figura **A**).
- Usare sempre un nuovo ago monouso ad ogni iniezione. Non piegare o danneggiare l'ago prima dell'uso.
- Sfilare il cappuccio grande esterno proteggi ago ed il cappuccio interno dell'ago. Potrebbe essere utile conservare il grande cappuccio esterno dell'ago nell'apposito scompartimento.

**Preparazione della penna per eliminare l'aria prima di ogni iniezione**

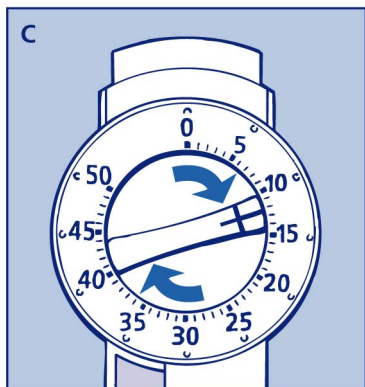
Durante l'uso normale nell'ago e nella cartuccia dell'insulina possono accumularsi piccole quantità di aria.
Per evitare di iniettare l'aria e per somministrare la giusta dose di insulina:

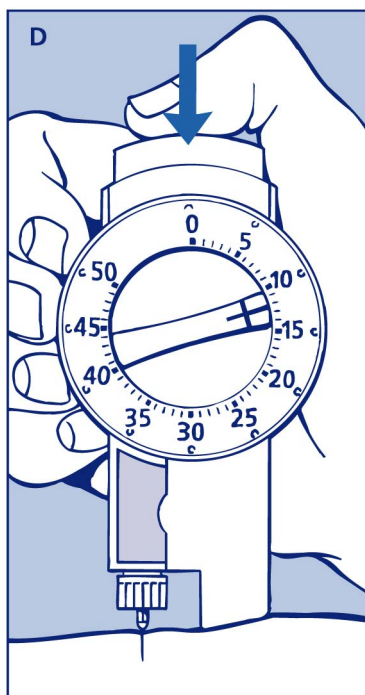
- Selezionare 2 unità girando il selettore della dose in senso orario
- Tenere InnoLet con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita per alcune volte la cartuccia dell'insulina (figura **B**). In questo modo le bolle d'aria si raccoglieranno nella parte alta della cartuccia.
- Sempre tenendo l'ago rivolto verso l'alto, premere a fondo il pulsante di iniezione. Il selettore della dose si riposizionerà sullo 0.
- Dall'estremità dell'ago dovrebbe fuoriuscire una goccia di insulina. Se ciò non avvenisse, sostituire l'ago e ripetere la procedura non più di 6 volte.

**L'ulteriore mancata fuoriuscita di insulina indica che il dispositivo è difettoso e non deve essere usato.**

**Selezione della dose**

- Verificare sempre che il pulsante di iniezione sia premuto a fondo e che il selettore della dose sia posizionato sullo 0.
- Selezionare il numero di unità che devono essere iniettate ruotando il selettore in senso orario (figura **C**). Non usare la scala dell'insulina residua per misurare la dose di insulina.
- Si sentirà uno scatto per ogni singola unità selezionata. La dose può essere corretta ruotando il

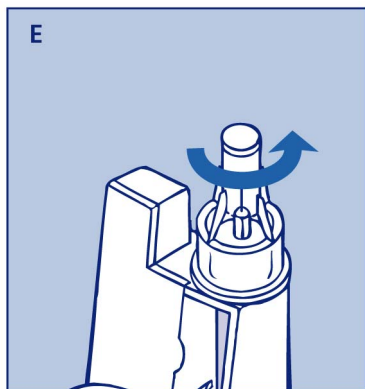
selettore in entrambe le direzioni. Non ruoti la manopola per correggere la dose quando l’ago è inserito nella pelle.

**Non è possibile selezionare una dose superiore al numero di unità residue nella cartuccia.**

**Iniezione dell'insulina**

- Inserire l'ago nella cute. Usare la tecnica di iniezione consigliata dal medico.
- Somministrare la dose di insulina spingendo a fondo il pulsante di iniezione (figura **D**). Si sentiranno degli scatti man mano che il selettore torna verso lo 0.
- Dopo l'iniezione, attendere **almeno 6 secondi** prima di estrarre l'ago per assicurare la completa somministrazione della dose.
- Accertarsi di non bloccare il selettore della dose durante l'iniezione in quanto questo deve essere libero di ritornare sullo 0 quando viene spinto il pulsante di iniezione.
- Gettare l'ago dopo ogni iniezione.

**Rimozione dell'ago**

- Infilare il grande cappuccio esterno di protezione e svitare l'ago (figura **E**). Eliminare l'ago con la dovuta cautela.

Usare un ago nuovo ad ogni iniezione.
Rimuovere e gettare l'ago dopo ogni iniezione e conservare InnoLet senza l’ago attaccato. In caso

contrario il liquido potrebbe fuoriuscire causando una dose imprecisa.
Personale sanitario, parenti e chiunque si prenda cura di lei dovranno adottare le normali misure precauzionali per la rimozione e lo smaltimento degli aghi per evitare ogni rischio di puntura accidentale.
Disfarsi con la dovuta cautela della InnoLet usata assicurandosi di aver rimosso l'ago.
Gli aghi e Levemir InnoLet non devono essere condivisi con altri.

**Manutenzione**

InnoLet è stata progettata per funzionare in modo accurato e sicuro. Essa deve essere maneggiata con cura. Se dovesse cadere, subire danni o rompersi, c'è rischio di fuoriuscita di insulina.

Non riempire nuovamente InnoLet.
È possibile pulire esternamente InnoLet con un tampone disinfettante. Non immergerla nell'alcool, lavarla o lubrificarla. In caso contrario, se ne potrebbe danneggiare il meccanismo.

**Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore**

**Levemir 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita**
Insulina detemir

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perchè potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico,all'infermiere o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**



## 1. Che cosa è Levemir e a che cosa serve

Levemir è un'insulina moderna (analogo dell'insulina) ad azione prolungata. I medicinali insulinici moderni sono una versione migliorata dell'insulina umana.

Levemir è usato per ridurre l'alto livello di zucchero nel sangue in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi con diabete mellito (diabete). Il diabete è una malattia in cui il corpo non produce insulina sufficiente per il controllo del livello di zucchero nel sangue.
Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Levemir ha un'azione prolungata e costante di riduzione del livello di zucchero presente nel sangue entro 3-4 ore dopo l'iniezione. Levemir fornisce una copertura basale di insulina fino a 24 ore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Levemir

**Non usi Levemir**

- ► Se è allergico all'insulina detemir o a uno qualsiasi degli altri eccipienti di questo medicinale vedere paragrafo 6 Contenuto della confezione e altre informazioni.
- ► Se avverte i sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica (basso livello di zucchero nel sangue) vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.
- ► Nei microinfusori.
- ► Se FlexTouch gocciola, presenta dei danni o delle spaccature.
- ► Se non è stato conservato correttamente o è stato congelato (vedere paragrafo 5, Come conservare Levemir).
- ► Se l'insulina non appare come acqua limpida, incolore e acquosa.

Non usi Levemir, se si verifica uno di questi casi. Parli con il medico, l'infermiere o il farmacista per un consiglio.

**Prima di usare Levemir**

► Controlli l'etichetta per accertarsi che si tratta del tipo giusto di insulina.
► Usi sempre un nuovo ago ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni.
► Gli aghi e Levemir FlexTouch non devono essere condivisi con altri.

**Avvertenze e precauzioni**

Alcune condizioni e attività possono inflenzare il suo bisogno di insulina. Consulti il medico:
► Se ha disturbi renali o al fegato, anomalie a carico della ghiandola surrenale, dell'ipofisi o della tiroide.
► Se c'è stato un incremento della attività fisica o un cambiamento nella dieta abituale, poiché questo potrebbe far variare il livello di zucchero nel sangue.
► Se si ammala: continui a prendere l'insulina e consulti il medico.
► Se intende effettuare viaggi all'estero, viaggiare in paesi con un diverso fuso orario può far variare il fabbisogno insulinico e l'orario della sua iniezione. Consulti il medico se sta pianificando tali viaggi.
► Se ha livelli di albumina molto bassi deve monitorare attentamente il suo livello di zucchero nel sangue. Ne parli con il medico.

**Bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dai 2 di età in poi.

La sicurezza e l'efficacia di Levemir nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita. Dati non disponibili.

**Altri medicinali e Levemir**

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue e possono far variare il fabbisogno insulinico. Di seguito sono elencati i più importanti medicinali in grado di influenzare il trattamento insulinico.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi (ipoglicemia), se assume:
- altri medicinali per il trattamento del diabete
- inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), usati per trattare la depressione
- beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta)
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori, usati per il trattamento di alcune patologie cardiache o della pressione sanguigna alta)
- salicilati (usati per alleviare il dolore e abbassare la febbre)
- steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- sulfonamidi (usati per il trattamento delle infezioni).

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare (iperglicemia), se assume:
- contraccettivi orali (pillole per il controllo delle nascite)
- tiazidi (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o dell'eccessiva ritenzione idrica)
- glucocorticoidi (come il "cortisone" usato per il trattamento delle infiammazioni)
- ormoni tiroidei (usati per trattare le patologie della tiroide)
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo, terbutalina, usati per il trattamento dell'asma
- ormone della crescita (medicinale usato per stimolare la crescita scheletrica e somatica e che influisce significativamente sui processi metabolici del corpo)
- danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione).

Octreotide e lanreotide (usati per il trattamento dell'acromegalia, un raro disturbo ormonale che solitamente si presenta in adulti di mezza età, causato da un'eccessiva produzione dell'ormone della

crescita dell'ipofisi) potrebbero aumentare o diminuire il suo livello di zucchero nel sangue.

I beta-bloccanti (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta) possono indebolire o sopprimere completamente i sintomi premonitori che possono aiutarla a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

<u>Pioglitazone (compresse usate per il trattamento del diabete di tipo 2)</u>
Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi il medico immediatamente se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Se ha assunto uno qualsiasi dei medinali elencati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista.

**Bere alcool e assumere Levemir**

► Se assume alcool, il fabbisogno di insulina può cambiare poiché il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire. Si raccomanda un attento controllo.

**Gravidanza e allattamento**

► Se è in corso una gravidanza sospetta o sta programmando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. La sua dose di insulina può richiedere un aggiustamento durante la gravidanza e dopo il parto. E' importante controllare accuratamente il diabete, in particolar modo, prevenire gli episodi ipoglicemici per la salute del bambino.
► Se sta allattando consulti il medico poichè potrebbe aver bisogno di aggiustamenti della dose di insulina.

Consulti il medico, l'infermiere o il farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

► Contatti il medico circa l'opportunità di guidare o utilizzare macchinari:
- Se ha frequenti episodi di ipoglicemia.
- Se le è difficile riconoscere i segni premonitori di una ipoglicemia.

Se la glicemia è alta o bassa, questa può condizionare la capacità di concentrazione e di reazione e di conseguenza anche la capacità di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso o gli altri.

**Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Levemir**

Levemir contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire che Levemir è essenzialmente "senza sodio".

## 3. Come usare Levemir

**Dose e quando assumere insulina**

Usi sempre l'insulina e aggiusti la dose esattamente come il medico le ha riferito. Se non è sicuro consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Levemir può essere usato in associazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide (Victoza), che viene usata per trattare il diabete tipo 2 negli adulti. Levemir può essere anche usato con medicinali insulinici ad azione rapida somministrati in concomitanza con i pasti.

Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo. Se il medico le ha cambiato il tipo o la marca di insulina potrebbe essere necessario un aggiustamento posologico da parte del medico stesso. Non cambi l'insulina a meno che il medico non le dica di farlo.

**Uso nei bambini e adolescenti**

Levemir può essere usato in adolescenti e bambini dall'età di 2 anni in poi.

Nessuno studio clinico con Levemir è stato condotto in bambini al di sotto di 2 anni.

**Uso in gruppi particolari di pazienti**

Se ha insufficienza renale o del fegato, o se ha più di 65 anni, occorre monitorare lo zucchero nel sangue regolarmente e parlare con il medico dell'aggiustamento della dose di insulina.

**Quanto spesso iniettare**

Levemir deve essere somministrato una volta al giorno quando è usato in combinazione con compresse per il diabete o in aggiunta alla terapia con liraglutide. Quando Levemir è usato come parte di un regime insulinico basal-bolus, deve essere somministrato una o due volte al giorno secondo il fabbisogno. La dose di Levemir deve essere aggiustato individualmente. L'iniezione può essere effettuata in qualunque momento della giornata, ma ogni giorno alla stessa ora. Nei casi in cui sono necessarie due dosi giornaliere per ottimizzare il controllo dello zucchero nel sangue, la dose serale può essere somministrata la sera o prima di andare a letto.

**Come e dove iniettare**

Levemir si somministra per iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo). Non deve iniettare mai l'insulina direttamente in vena (via endovenosa) o nel muscolo (via intramuscolare).

Ad ogni iniezione, vari il sito di iniezione entro la particolare area della pelle che usa solitamente. Questo può ridurre il rishio di sviluppare noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati). Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono: la parte anteriore della coscia, l'addome o la parte superiore del braccio. Si consiglia di controllare lo zucchero nel sangue regolarmente.

**Come usare Levemir FlexTouch**

Levemir FlexTouch è una penna usa e getta preriempita, codificata da un colore, che contiene insulina detemir.

Legga attentamente le istruzione per l'uso presenti in questo foglio illustrativo. Deve usare la penna come descritto nell'Istruzione per l'uso.

Si assicuri sempre di usare la corretta penna prima di iniettare la sua insulina.

**Se prende più insulina di quanto deve**

Se prende troppa insulina il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo (ipoglicemia). Vedere a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni nel paragrafo 4.

**Se dimentica di prendere insulina**

Se dimentica di prendere l'insulina il livello di zucchero nel sangue diventa troppo alto, (iperglicemia). Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4.
.
**Se interrompe il trattamento con insulina**

Non interrompa il trattamento con l'insulina senza averne parlato al medico, che le dirà che cosa bisogna fare. Questo potrebbe portare ad un livello molto alto di zucchero nel sangue (iperglicemia grave) e a chetacidosi .Vedere c) Effetti del diabete nel paragrafo 4..

Se ha qualsiasi ulteriore domanda sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

### a) Riassunto degli effetti indesiderati gravi e molto comuni.

**Il basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)** è un effetto indesiderato molto comune. Si può verificare in più di 1 persona su 10.

Potrebbe avere un basso livello di zucchero nel sangue se:
- Inietta troppa insulina.
- Mangia troppo poco o salta i pasti.
- Fa più attività fisica del solito.
- Assume alcool (vedere Bere alcool e assumere Levemir nel paragrafo 2).

Sintomi premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; mal di testa; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; molta fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Una grave ipoglicemia può portare alla perdita di coscienza. Se una grave ipoglicemia prolungata non è trattata, può causare un danno cerebrale (transitorio o permanente) fino al decesso. Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione dell'ormone glucagone effettuata da qualcuno che sa come usarlo. Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di glucosio o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza. Se non risponde al trattamento con glucagone dovrà essere trasportato in ospedale.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:
- ► Se lo zucchero nel sangue è troppo basso, mangi zollette di zucchero o un altro snack ad alto contenuto in zucchero (caramelle, biscotti, succo di frutta). Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi riposi. Porti sempre con sé zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succhi di frutta, da utilizzarsi in caso di necessità.
- ► Quando i sintomi dell'ipoglicemia sono scomparsi o quando la sua glicemia si è stabilizzata continui il trattamento insulinico.
- ► Se ha un basso livello di zucchero nel sangue può perdere coscienza, se ha avuto bisogno dell'iniezione di glucagone, o se ha molti episodi di basso livello di zucchero nel sangue, parli con il medico. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della quantità, degli orari di assunzione dell'insulina, del cibo e dell'attività fisica.

Informi le persone a lei vicine che è diabetico e quali possono essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di una ipoglicemia. Spieghi che, nel caso in cui dovesse svenire, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. È opportuno che non le vengano somministrati cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

**Reazione allergica grave** a Levemir o ad uno dei suoi eccipienti (chiamata reazione allergica sistemica) è un effetto indesiderato può essere un potenziale pericolo di vita. Si può verificare in meno di 1 persona su 10.000.

Contatti immediatamente il medico:
- se i segni di allergia si diffondono ad altre parti dell'organismo
- se improvvisamente avverte uno stato di malessere, e: comincia a sudare; comincia a sentirsi male (vomito); ha difficoltà respiratorie; il battito cardiaco è accelerato; ha le vertigini.

► Se nota uno qualsiasi di questi segni, contatti il medico immediatamente.

**b) Elenco di altri effetti indesiderati**

**Effetti indesiderati non comuni**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 100.

Segni di allergia: reazioni allergiche locali (dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito) al sito di iniezione. Questi sintomi di solito scompaiono entro poche settimane di trattamento. Se i sintomi non scompaiono o si diffondono ad altre parti dell'organismo , si rivolga al medico immediatamente. Vedere anche Reazione allergica grave.

Disturbi visivi: all'inizio del trattamento insulinico potrebbero verificarsi disturbi visivi, tuttavia generalmente si tratta di una reazione temporanea.

Alterazioni nel sito di iniezione (lipodistrofia): il tessuto adiposo sottocutaneo nel sito di iniezione si può ridurre (lipoatrofia) oppure ispessire (lipoipertrofia). Variare il sito di iniezione all'interno della stessa area può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di questi disturbi.
Se nota un avvallamento o un ispessimento cutaneo nel sito di iniezione, informi il medico o l'infermiere. Queste reazioni possono peggiorare o possono far variare l'assorbimento dell'insulina, se iniettata in tal punto.

Articolazioni gonfie: all'inizio del trattamento insulinico la ritenzione idrica può provocare gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. Si tratta di un fenomeno che presto scompare. In caso contrario contatti il medico.

Retinopatia diabetica (un disturbo dell'occhio legato al diabete che può portare alla perdita della vista): se è affetto da retinopatia diabetica e il livello di zucchero nel sangue migliora molto rapidamente, la retinopatia può peggiorare. Chieda al medico.

**Effetti indesiderati rari**
Possono interessare meno di 1 persona ogni 1000.

Neuropatia periferica (dolore dovuto a danni ai nervi): un rapido miglioramento del livello di zucchero nel sangue può indurre a dolore dei nervi, ciò è chiamato neuropatia periferica e scompare spontaneamente.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se compare uno degli effetti indesiderati, informi il medico, l'infermiere o il farmacista. Ciò include anche un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**c) Effetti del diabete**

**► Alto livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)**

Potrebbe avere un alto livello di zucchero nel sangue se:
- Se non ha iniettato abbastanza insulina.
- Se ha dimenitcato di assumere insulina o ne ha interrotto l'assunzione.
- Se assume ripetutamente meno insulina del necessario.

- Se ha un’infezione o la febbre.
- Se mangia più del solito.
- Se fa meno attività fisica del solito.

Sintomi premonitori di un alto livello di zucchero nel sangue:
i sintomi premonitori appaiono gradualmente. Includono: emissione di una quantità di urina superiore alla norma; sete; perdita di appetito; sensazione di malessere (nausea o vomito); sensazione di sonnolenza o stanchezza; pelle secca, arrossata; bocca asciutta e alito fruttato (acetone).

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è alto:

► Se avverte uno di questi sintomi: controlli la glicemia, se può, controlli l’eventuale presenza di chetoni nelle urine e contatti immediatamente un medico.

► Questi possono essere i sintomi di una condizione molto grave chiamata chetoacidosi diabetica (accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero). Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

## 5. Come conservare Levemir

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta della FlexTouch e sulla confezione dopo ‘SCAD’. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese indicato.
Quando non è in uso, tenga sempre il cappuccio della FlexPen sulla penna per tenerla al riparo dalla luce.
Levemir deve essere protetto da un eccessivo calore e dalla luce.

**Prima dell’apertura:** Levemir FlexTouch non in uso deve essere conservata in frigorifero a 2°C - 8°C, lontano da elementi refrigeranti. Non congelare.

**Durante l’uso o quando portato con sé come scorta:** Levemir FlexTouch in uso o che viene portata con sé come scorta non deve essere conservata in frigorifero. È possibile portarla con sé a temperatura ambiente (sotto 30°C) fino a 6 settimane.

Non getti alcun medicinale  nell’acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali non utilizzati. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Levemir

- Il principio attivo è insulina detemir. Ogni ml contiene 100 unità di insulina detemir. Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina detemir in 3 ml di soluzione iniettabile. 1 unità di insulina detemir corrisponde a 1 unità internazionale (UI) di insulina umana.
- Gli altri eccipienti sono: glicerolo, fenolo, metacresolo, zinco acetato, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell’aspetto di Levemir e contenuto della confezione

Levemir si presenta come una soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 (con o senza aghi), 5 (senza aghi) o una confezione multipla con 2 x 5 penne preriempite da 3 ml (senza aghi). E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio e Produttore

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK- 2880 Bagsvaerd, Danimarca

**Ora giri il foglio per le informazioni su come usare la sua FlexTouch.**

**Questo foglio è stato rivisto l'ultima volta in**

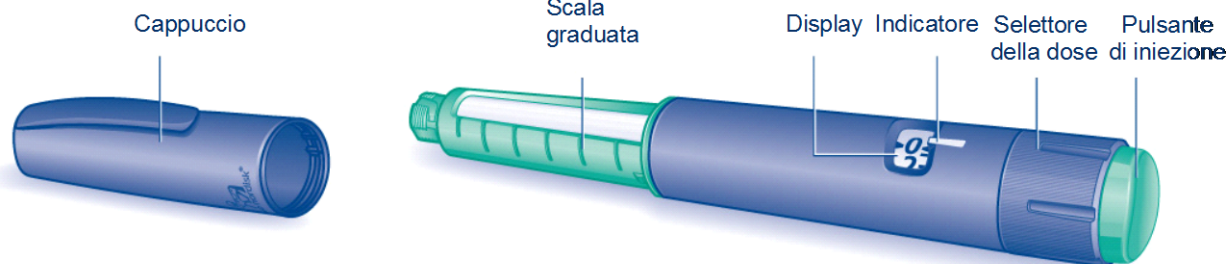
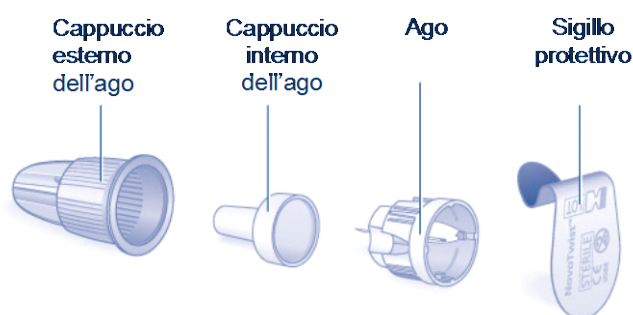
**Altre fonti di informazione**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): http://www.ema.europa.eu/.

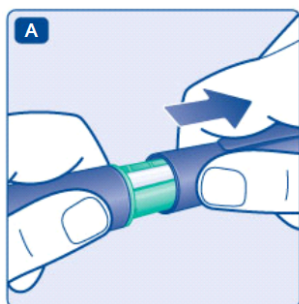
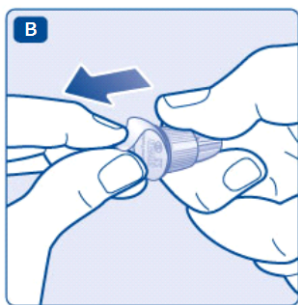
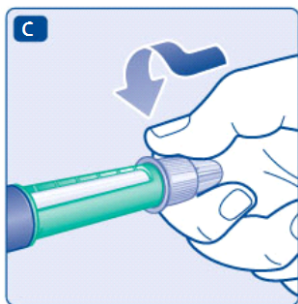
**Istruzioni su come usare Levemir FlexTouch**

**Legga attentamente le istruzioni che seguono prima di usare la sua Levemir FlexTouch. Usi l'etichetta colorata per assicurarsi che la sua FlexTouch contenga il corretto tipo di insulina.**

Levemir FlexTouch è una penna preriempita facile da usare con un pulsante di iniezione morbido.

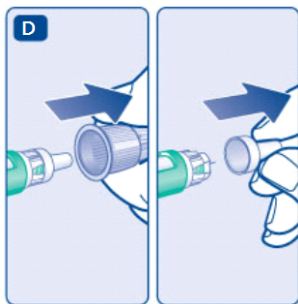
Levemir FlexTouch contiene 300 unità di insulina ed è possibile selezionare una dose compresa tra 1 e 80 unità con incrementi di 1 unità. Levemir FlexTouch è stata progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm.

**Preparazione della penna Levemir FlexTouch**

**Controlli l'etichetta colorata per accertarsi che la sua Levemir FlexTouch contenga il corretto tipo di insulina.**

**A** Sfili il cappuccio della penna.

**B** Prenda un ago monouso nuovo e rimuova il sigillo protettivo.

**C** Avviti l'ago dritto sulla penna. Si assicuri che l'ago sia avvitato saldamente.

**D** Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi.
Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna.

Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.

Se tenta di rimetterlo, potrebbe accidentalmente farsi male con l'ago.

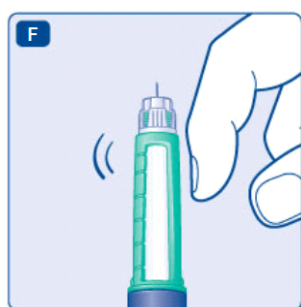
Una goccia di insulina potrebbe comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale.

- Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione per prevenire contaminazioni e ostruzioni degli aghi.
- Non curvi o danneggi l'ago.

**Controllo del flusso dell'insulina**

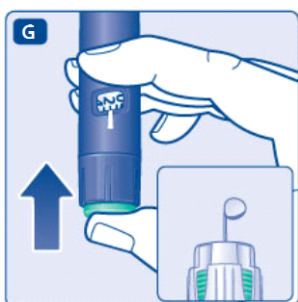
**Prima di ogni iniezione, per evitare di iniettare l'aria e per somministrare la giusta dose di insulina:**

**E** Ruoti il selettore della dose e selezioni 2 unità.

**F** Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

Picchietti con il dito la punta della penna per alcune volte in modo che le bolle d'aria si raccolgano sulla sommità.

**G** Prema il pulsante di iniezione con il pollice fino a quando il display torna sullo zero. L'indicatore si riposiziona sullo 0. Una goccia di insulina appare sulla punta dell'ago.

Se ciò non avviene, ripeta i punti da **E** a **G** fino a 6 volte. Se la goccia di insulina non appare dopo questi tentativi, cambi l'ago e ripeta i punti da **E** a **G** ancora una volta.

Non usi la penna se una goccia di insulina non appare ancora.

- Si assicuri sempre che una goccia appaia sulla punta dell'ago prima dell'iniezione.

**Selezione della dose**

**Usi il selettore della dose sulla sua penna Levemir FlexTouch per assicurare una corretta e facile selezione della dose. E' possibile selezionare fino a 80 unità per dose.**

**H** Selezioni la dose di cui ha bisogno**.** E' possibile ruotare il selettore della dose avanti e indietro. Si fermi quando il corretto numero di unità è allineato all'indicatore.

Il selettore della dose emette un rumore (click) diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di unità residue.

Quando la penna contiene meno di 80 unità, il display visualizza il numero di unità residue.

- Quanta insulina è rimasta?

  E' possibile usare la scala graduata per vedere approssimativamente quanta insulina è rimasta nella penna.

  Può usare il display per vedere esattamente quanta insulina è rimasta nella penna – se la penna contiene meno di 80 unità: ruoti il selettore della dose fino a quando il display non si ferma. Il numero che si allinea con l'indicatore mostra quante unità sono rimaste.

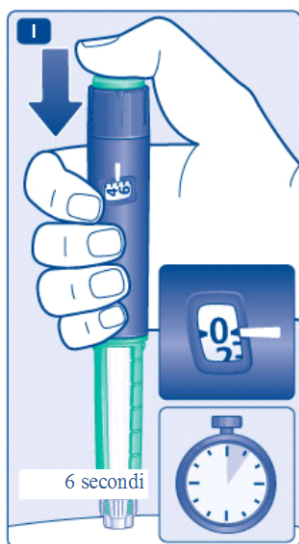
- Non usi mai i click della penna per contare il numero di unità che **seleziona**. Solo il display e l'indicatore mostrano l'esatto numero di unità.

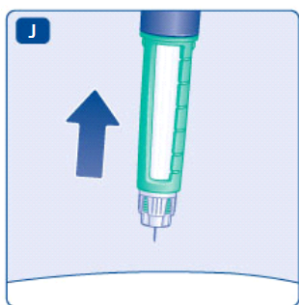
- Non usi mai la scala graduata per misurare quanta insulina iniettare. Solo il display e l'indicatore mostrano l'esatto numero di unità.

**Iniettare la dose**

**Usi la tecnica corretta di iniezione per assicurarsi di somministrare la dose intera.**

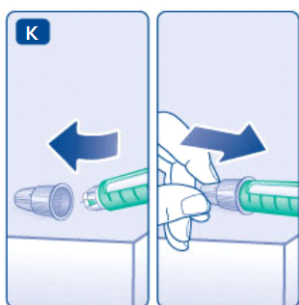
**I** Inserisca l'ago nella cute come le ha mostrato il medico o l'infermiere. Si assicuri di vedere il display. Spinga il pulsante di iniezione fino a che l'indicatore non raggiunga lo 0. Il numero 0 si allinea con l'indicatore e può sentire o percepire un click.

- Dopo che il display è tornato sullo zero, lasci l'ago sotto la cute **per almeno 6 secondi** per assicurarsi di aver iniettato l'intera dose.

**J** Rimuova l'ago dalla cute.

Dopo ciò, potrebbe vedere una goccia di insulina sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non ha alcuno effetto sulla dose somministrata.

- Rimuova sempre e getti l'ago dopo ogni inezione per prevenire il blocco degli aghi. Se l'ago è bloccato, **non** assumerà l'intera dose.

**K** Porti la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago appoggiato su una superficie piana. Non tocchi l'ago o il cappuccio.

Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione e poi sviti l'ago. Getti l'ago con attenzione e rimetta il cappuccio dopo ogni uso.

Quando la penna è vuota, la getti senza l'ago attaccato come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o dell'autorità sanitaria locale.

- Non usi mai i click per contare il numero di unità da iniettare. Solo il display e l'indicatore mostrano il numero esatto delle unità.

- Non tocchi mai il display durante l'iniezione poichè questo potrebbe bloccare l'iniezione.
- Non rimetta mai il cappuccio interno dell'ago dopo averlo rimosso dall'ago. Questo riduce il rischio di ferirsi con l'ago.
- Conservi sempre la penna senza l'ago attaccato. Ciò per prevenire contaminazioni, infezioni e assicurare una dose accurata.

**Manutenzione della sua penna Levemir FlexTouch**

La penna Levemir FlexTouch è accurata e sicura da usare. Tuttavia deve fare attenzione a quanto segue:

- Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure. Se la fa cadere o ha il sospetto che qualcosa non sia corretto, avviti sempre un nuovo ago monouso e verifichi il flusso di insulina prima dell'iniezione.
- Non cerchi di riempire nuovamente la penna -è una penna pre-riempita.
- Non cerchi di riparare o smontare la sua penna.
- Non esponga la penna a polvere, sporco o qualsiasi tipo di liquido.
- Non cerchi di lavare, immergere o lubrificare la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito.
- Legga il paragrafo 5 Come conservare Levemir in questo foglio illustrativo per le informazioni su come conservare la penna.
- **Informazioni importanti**
- Porti sempre con sé una Levemir FlexTouch di scorta in caso quella in uso venga persa o danneggiata. Porti anche aghi monouso nuovi.
- Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla portata degli altri, specialmente di bambini.
- Ghi aghi e Levemir FlexTouch non devono essere condivisi con altri.
- Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi per evitare punture accidentali.